DIE WIRKUNG VON DI-NICOTINYL-GLUCOSAMIN AUF DIE SERUMLIPIDE DES MENSCHEN

Klaus KRISTA

1981

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 26 81 77

Aus der Medizinischen Poliklinik
der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. N. Zöllner

Die Wirkung von Di-Nicotinyl-Glucosamin auf die Serumlipide des Menschen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Klaus Krista
aus
Taufkirchen/Vils

1981

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. G. Wolfram
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. N. Zöllner
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 2. Juli 1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einführung	1
1.1.	Risikoindikatoren und Schutzfaktoren der Atherosklerose und der Coronaren Herzkrankheit	1
1.1.1.	Mortalität an Gefäß- und Kreislaufkrankheiten	1
1.1.2.	Risikoindikatoren der Atherosklerose	1
1.1.2.1.	Risikoindikator Hypertriglyceridämie	1
1.1.2.2.	Rolle der Freien Fettsäuren im Fettstoffwechsel	2
1.1.3.	Schutzfaktor HDL	3
1.2.	Therapie der Hyperlipidämien	3
1.2.1.	Diät	3
1.2.2.	Medikamentöse Behandlung durch Sitosterin, Cholestyramin, d-Thyroxin und Clofibrat	4
1.2.3.	Medikamentöse Behandlung durch Derivate der Nikotinsäure	4
1.2.4.	Ro 10-7086/1	5
2.	Material und Methoden	6
2.1.	Versuchsbeschreibung	6
2.2.	Methodik zur Bestimmung der Freien Fettsäuren	7
2.2.1.	Prinzip der Methode	7
2.2.2.	Durchführung der FFS-Bestimmung	8
2.2.2.1.	Reagenzien	8
2.2.2.2.	Gewinnung der Heptan-Phase	8
2.2.2.3.	Titration der Heptan-Phase	9
2.2.2.4.	Berechnung	10
2.2.2.5.	Gewinnung des Serums	10
2.2.3.	Ergebnisse der Vorversuche	11
2.2.3.1.	Bestimmung des Äquivalenzbereiches durch Titrationskurven	11
2.2.3.2.	Bestimmung des Endpunktes	11
2.2.3.3.	Vergleich zwischen Serum und Plasma	12
2.2.3.4.	Reproduzierbarkeit der Methode	12
2.3.	Methode zur Bestimmung der Triglyceride	13
3.	Ergebnisse	13
3.1.	Auswertung der Messergebnisse	13
3.2.	Versuch I: Dosierung eine Tablette Placebo, Ronicol retard^{R} oder Ro 10-7086/1	14

Seite

3.2.1. Verhalten der Serumkonzentrationen der FFS 14
3.2.1.1. Vergleich der Ausgangswerte 14
3.2.1.2. Vergleich der Mittelwerte der fünf Versuchspersonen für jeden gemessenen Zeitpunkt 14
3.2.1.3. Paarweiser Vergleich der drei an den Versuchspersonen durchgeführten Experimente 15
3.2.2. Verhalten der Serumkonzentrationen der Triglyceride 16
3.3. Versuch II: Dosierung mit drei Tabletten Placebo, Ronicol retard® oder Ro 10-7086/1 16
3.3.1. Verhalten der Serumkonzentrationen der FFS 16
3.3.1.1. Vergleich der Ausgangswerte 16
3.3.1.2. Vergleich der Mittelwerte der sechs Versuchspersonen für jeden gemessenen Zeitpunkt 17
3.3.1.3. Paarweiser Vergleich der drei an den Versuchspersonen durchgeführten Experimente 18
3.3.2. Verhalten der Serumkonzentrationen der Triglyceride 18
3.4. Klinische Ergebnisse 19
4. Diskussion 20
4.1. Verhalten der Freien Fettsäuren 20
4.2. Verhalten der Triglyceride 24
5. Zusammenfassung 25

ABKÜRZUNGEN

CHK	=	Coronare Herzkrankheit
FFS	=	Freie Fettsäuren
TG	=	Triglyceride
VLDL	=	Very Low Density Lipoprotein
LDL	=	Low Density Lipoprotein
HDL	=	High Density Lipoprotein
BB, AB, WG, MG, FO, DJ	=	Initialen der Versuchspersonen des Versuches I
PM, JA, AG, RB, GS, JP	=	Initialen der Versuchspersonen des Versuches II

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546818_0002

1. Einleitung

1.1. Risikoindikatoren und Schutzfaktoren der Atherosklerose und der Coronaren Herzkrankheit (CHK)

1.1.1. Mortalität an Gefäß- und Kreislaufkrankheiten

Im Jahre 1976 starben in der BRD 346108 Personen an Erkrankungen des Kreislaufsystems, dies entspricht einem Anteil von 47.2% aller Todesursachen (54). Dabei machen mit 94550 Personen die ischämischen Herzerkrankungen den größten Teil aus. Dies entspricht einem Anteil von 18.9% aller Todesursachen. 1968 betrugen die Anteile für die Erkrankungen des gesamten Kreislaufsystems 43.3%, diejenigen für die ischämischen Herzerkrankungen nur 12.9% (55). In den Nachkriegsjahren waren diese beiden Anteile noch geringer.

1.1.2. Risikoindikatoren der Atherosklerose

Schon bald suchte man wissenschaftlich nach Gründen für diese hohen und immer noch steigenden Zahlen. In großen epidemiologischen Studien ergaben sich mehrere Parameter, deren Vorhandensein mit der Entstehung der Atherosklerose korrelieren (23,29,32,53,57,58). In der Literatur werden diese Parameter als "Risikoindikatoren" bezeichnet. SCHETTLER (50) unterteilt sie in Risikoindikatoren 1. Ordnung, wie den Nikotinabusus, die Hypertonie, die Hypercholesterinämie und die Hypertriglyceridämie, und in solche 2. Ordnung, wie die Adipositas, den Diabetes mellitus und die Gicht. Manche Autoren geben sogar eine mathematische Beziehung zwischen Risikoindikator und Erkrankung an. So steigt bei CARLSON (8) die CHK-Rate linear mit der Triglyceridkonzentration an. ZÖLLNER (70) berichtet, daß eine Erhöhung der Cholesterinkonzentration um 15% ein erhöhtes Risiko für die Koronargefäße von 35% bedeutet. Auch in der Framingham-Studie (30) wird eine lineare Beziehung zwischen Cholesterinkonzentration und Erkrankungsrisiko angenommen.

1.1.2.1. Risikoindikator Hypertriglyceridämie

In vielen Studien besteht auch bei einem erhöhten

Triglyceridspiegel ein erhöhtes Risiko für die Atherosklerose (8,24,46,62). Nach der Einteilung von FREDRICKSON (21,61) sind vor allem die Typen I, IV und V mit einer Hypertriglyceridämie verbunden, wobei nur der Typ IV zahlenmäßig ins Gewicht fällt. Beim Typ IV ist vor allem die Lipoproteinklasse der VLDL stark erhöht, die ja für die Bindung der von der Leber synthetisierten endogenen Triglyceride im Serum verantwortlich sind (25). Das starke atherogene Potential der VLDL ergibt sich daraus, daß sie auch zu 20% Cholesterin enthalten. Die VLDL dringen bis zur Intima der Arterie. Sie werden von den glatten Muskelzellen der Gefäßwand aufgenommen, und ihre Triglyceride werden von der Zelle zur Energiegewinnung verbrannt (6, 38). Das dabei aufgenommene Cholesterin könnte sich in der Gefäßintima ablagern.

1.1.2.2.Rolle der Freien Fettsäuren (FFS) im Fettstoffwechsel

Die FFS stellen jene Form der Fette dar, die innerhalb weniger Minuten zur Energiegewinnung herangezogen werden kann. Die FFS im Serum stammen vorwiegend aus dem Fettgewebe, von wo sie bei der Lipolyse, der hydrolytischen Spaltung der Fettgewebstriglyceride in Glycerin und FFS, freigesetzt werden. Die freigesetzten FFS werden einerseits an das Plasma abgegeben und dort an das Albumin gebunden. Sie können aber auch in der Fettzelle mit alpha-Glycerophosphat vom Fettgewebe zu Triglyceriden wiederverestert werden. Während die Lipolyse durch eine Reihe Hormone beeinflußt wird, Insulin wirkt antilipolytisch, Katecholamine steigern die Lipolyse, erfolgt die Regulierung der Wiederveresterung der FFS vor allem durch die Verfügbarkeit von alpha-Glycerophosphat (3,31).
Die Konzentration der FFS im Serum ist sehr niedrig, sie beträgt normalerweise nur 0.3-0.7 mval/Liter, dies entspricht 8 bis 20 mg/100ml (49). Die biologische Halbwertszeit ist aber sehr kurz, sie beträgt etwa 2.5 min. Die Gesamtmenge an FFS, die pro Zeiteinheit im Plasma transportiert werden, ist daher sehr groß.

Pro Tag werden je nach Art der zugeführten Nahrung 50 bis 80 Gramm FFS umgesetzt. Sind in der Nahrung keine FFS vorhanden, so bildet die Leber aus Glucose über das Zwischenprodukt Acetyl-CoA Fettsäuren.

1.1.3. Schutzfaktor HDL

MILLER und MILLER wiesen 1975 darauf hin, daß bei erhöhtem Herzinfarktrisiko die Konzentration der Lipoproteine hoher Dichte (HDL) im Blut vermindert ist (41). Diese Beobachtung wurde in vielen anderen Studien bestätigt (4,22,40,44). Aus diesen Beobachtungen entstand die Hypothese, daß die HDL die Gefäße vor einer Atherosklerose schützen. Es werden zwei Wirkungsmechanismen für diese Funktion diskutiert. STEIN und STEIN vermuten eine Hemmung der HDL auf die LDL- und damit die Cholesterinaufnahme der Zellen (56). Andere Autoren meinen, daß die HDL in den peripheren Zellen das Cholesterin aufnehmen und zur Leber transportieren, von wo das Cholesterin in die Galle ausgeschieden wird (7,42).

1.2. Therapie der Hyperlipidämien

1.2.1. Diät

Die Behandlung der Hyperlipidämie durch Diät erfolgt durch zwei Maßnahmen. Einmal kann man sowohl die Cholesterin- als auch die Triglyceridkonzentration durch eine fettarme Ernährung senken (5,35,39). Durch einen Austausch der gesättigten Fettsäuren in der Nahrung mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren werden ebenfalls sowohl die Cholesterinkonzentration (1,14), als auch die Triglyceridkonzentration (5,26) im Serum signifikant gesenkt. GRUNDY (27) führt diesen Effekt der ungesättigten Fettsäuren auf eine Umverteilung des Cholesterin in das Gewebe zurück. SPRITZ (52) erklärt die lipidsenkende Wirkung der ungesättigten Fettsäuren mit einer Verringerung des Lipidgehaltes der Lipoproteine, da die ungesättigten Fettsäuren durch ihre sterische Formation mehr Raum beanspruchen.

1.2.2. Medikamentöse Behandlung durch Sitosterin, Cholestyramin, d-Thyroxin und Clofibrat

Neben den Derivaten der Nikotinsäure (siehe 1.2.3.) sind zur Lipidsenkung noch Clofibrat (16,34,37), das Sitosterin, sowie d-Thyroxin und Cholestyramin in der Anwendung (20,25,36). Das Clofibrat senkt die Triglyceride stärker als das Cholesterin (63,64) und wirkt wahrscheinlich über eine Hemmung der VLDL-Synthese in der Leber (25). Sitosterin und Cholestyramin wirken im Darm, indem sie über eine Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs die Ausscheidung des Cholesterins fördern (25).

1.2.3. Medikamentöse Behandlung durch Derivate der Nikotinsäure

Die lipidsenkende Wirkung der Nikotinsäure wurde erstmals 1955 von ALTSCHUL beschrieben (2). Bei der Behandlung der Hyperlipidämien mit Nikotinsäure wurden erhebliche Nebenwirkungen beobachtet, wie gastrointestinale Beschwerden, Pruritus, Flush und Hepatotoxizität (25,45). Deshalb wurden im Laufe der Zeit besser verträgliche Derivate der Nikotinsäure entwickelt. Das bekannteste Derivat ist der Alkohol der Nikotinsäure, das ß-Pyridylcarbinol (Ronicol retard^{R}). In vergleichenden Untersuchungen entsprach eine tägliche Dosis von 1.2 Gramm ß-Pyridylcarbinol einer Dosis von 4 bis 5 Gramm Nikotinsäure. Das Präparat wirkt am besten auf einen erhöhten Cholesterinspiegel (33,43,71), senkt aber auch oft den Triglyceridspiegel signifikant (13, 60,68). Als Nebenwirkungen traten wie bei der Nikotinsäure Magenbeschwerden, Flush, Verminderung der Glucosetoleranz und Hepatotoxizität auf, jedoch weitaus seltener und in schwächerer Ausprägung (65,69). RAABFLAUB (47) stellte fest, daß die Leber das ß-Pyridylcarbinol zu Nikotinsäure umwandelt. Daraus kann geschlossen werden, daß der lipidsenkende Effekt des ß-Pyridylcarbinols auf die Nikotinsäure zurückzuführen ist.

CARLSON (10) fand nach Nikotinsäureabgabe einen sofortigen Abfall der Konzentration der FFS im Serum. Daraus schlossen er und andere Autoren (28,51,66), daß der Mechanismus der lipidsenkenden Wirkung der Nikotinsäure auf eine Hemmung der Lipolyse im Fettgewebe zurückzuführen sei. Durch die Hemmung der Lipolyse und den niedrigen Spiegel an FFS fehlt es der Leber an Substrat für die endogene Cholesterin- und Triglyceridsynthese.

1.2.4. Ro 10-7086/1

Um die unerwünschten Wirkungen der Nikotinsäure weiter zu reduzieren suchte man nach weiteren Derivaten der Nikotinsäure. Ein neuer Weg wird nun mit dem Präparat Ro 10-7086/1 beschritten. Zwei Nikotinsäurereste wurden in chemisch verschiedener Bindung an acetyliertes D-Glucosamin gekoppelt, so daß sie nach metabolischen und pharmakologischen Kriterien mit unterschiedlicher Geschwindigkeit wirksam werden. Theoretisch ist dadurch ein insgesamt protrahierter Wirkungsverlauf der lipidsenkenden Wirkung zu erwarten, da durch die zweigipflige Abgabe der Nikotinsäurereste die Serumkonzentration der Nikotinsäure eher konstant gehalten werden kann.
Als charakteristische Wirkung von Nikotinsäure und ihrem Alkohol, ß-Pyridylcarbinol, gilt die Senkung der FFS im Serum. Beim Vergleich mit dem Modellversuch, Abnahme der FFS nach Nikotinsäuregabe, fanden sich im Tierversuch an Ratten und Hunden bessere Ergebnisse als mit ß-Pyridylcarbinol. Im Vergleich zu ß-Pyridylcarbinol setzt die Abnahme der FFS nach Gabe einer äquimolaren Dosis Ro 10-7086/1 deutlich langsamer ein und erreicht das Maximum der Senkung erst vier Stunden später, wo die Wirkung des Vergleichpräparates schon deutlich schwächer wird, was einem protrahierten Verlauf entspricht. Die langfristige Gabe des neuen Präparates an Ratten, Mäusen und Hunden ergab keine präparatbedingten Nebenwirkungen und Veränderungen.

Somit bestand Anlaß zu der Hoffnung, daß die stark protrahierte Freisetzung der Nikotinsäure auch beim Menschen zu geringeren Nebenwirkungen führen würde und daß der relativ konstante Serumspiegel eine noch stärkere lipidsenkende Wirkung entfalten könnte.
Im Folgenden wird über eine Studie zur lipidsenkenden Wirkung von Ro 10-7086/1 am Modellversuch Senkung der FFS an gesunden Versuchspersonen berichtet.

2. Material und Methoden

2.1. Versuchsbeschreibung

Sechs männliche, normalgewichtige, stoffwechselgesunde Versuchspersonen derselben Altersgruppe erhielten im Abstand von mindestens einer Woche 1 Tabl. Placebo, Ronicol retard^{R} oder Ro 10-7086/1. Die Dosierung von Ronicol retard^{R} und Ro 10-7086/1 war äquimolar bezogen auf Nikotinsäurereste. Die Reihenfolge der Medikamente war randomisiert und den Versuchspersonen und dem Untersucher nicht bekannt. Die Versuchspersonen durften 24 Stunden vor dem Versuchstag nur mäßig essen und keinen Alkohol zu sich nehmen. Am Versuchstag kamen sie nach 12-stündiger Nahrungskarenz in die Klinik. Während des Versuches erhielten sie nur kalorienfreie Getränke, sie lagen in ruhiger Umgebung und durften nur zur Toilette aufstehen. Auf Nikotinkarenz und Abschirmung gegen äußere Reize wurde geachtet. Um 7.45 Uhr morgens wurde der Versuchsperson ein venöser Zugang in eine Unterarmvene gelegt. Die Kanüle wurde durch eine langsame Kochsalzinfusion offen gehalten. Nach 15 Minuten erfolgte die erste Blutabnahme, nach weiteren 15 Minuten die zweite zur Bestimmung des Ausgangswertes. Unmittelbar danach erhielt die Versuchsperson das Medikament. Die folgenden Blutabnahmen erfolgten 15, 30, 60, 90, 120, 240, 360 und 480 Minuten nach Tablettengabe. Aus dem Serum wurden sofort die FFS bestimmt. Der Rest des Serums wurde zur Triglyceridbestimmung eingefroren. Alle während des Versuches aufgetretenen Mißempfindungen und Nebenwirkungen wurden im Protokoll festgehalten.

Der zweite Teil des Versuches erfolgte unter den gleichen Bedingungen, es wurden aber statt 1 Tablette jeweils 3 Tabletten Placebo, Ronicol retard^{R} oder Ro 10-7086/1 gegeben.

2.2. Methodik zur Bestimmung der FFS

2.2.1. Prinzip der Methode

Die Bestimmung der FFS erfolgte nach der Methode von DOLE (17,18) in der Modifikation von TROUT und Mitarbeitern (59). Das Verfahren beruht auf der Bestimmung der Acidität eines Serumextraktes durch Titration mit Natronlauge. Bei der Methode nach DOLE erfolgt die Extraktion der FFS aus dem angesäuerten Serum mit einem Isopropanol-Heptangemisch. Nach Hinzufügen von Heptan und Wasser trennt sich das Gemisch in eine untere Isopropanol-Wasser-Phase und in eine obere Heptan-Phase. Die Heptan-Phase wird abpipettiert und mit 0.02n Natronlauge titriert. DOLE meinte, daß 98% der titrierbaren Acidität auf die FFS und nur 2% auf kurzkettige Mono- und Dicarbonsäuren (alpha-Ketoglutarsäure, Bernsteinsäure, ß-Hydroxybuttersäure, Indolessigsäure, Citronensäure, Äpfelsäure, Milch- und Benztraubensäure) entfallen. Andere Autoren wie TROUT (59) machten darauf aufmerksam, daß auch Phosphatide in der Heptan-Phase das Titrationsergebnis verfälschen können. In umfangreichen Studien (19,59) wurde festgestellt, daß nur 80 bis 90% der Acidität der Heptan-Phase auf die FFS zurückgehen. Die restlichen 10 bis 20% entfallen auf andere polare Substanzen des Serums. Aus diesem Grunde versuchte man die Methode von DOLE zu verbessern. DOLE und MEINERTZ (19) gaben selbst ein Verfahren an, indem sie das Serum einer zweiten Extraktion unterzogen. In der Arbeitsweise von TROUT (59) wird die Heptan-Phase mit 0.05%iger Schwefelsäure gewaschen. Auf diese Weise lassen sich die kurzkettigen Carbonsäuren entfernen, die Phosphatide aber nur zum Teil. Der durch die Phosphatide verursachte Fehler ließe sich nur durch die Abtrennung dieser Fraktion vermeiden. Hierzu sind allerdings Verfahren nötig, die einer

präparativen Isolierung der FFS nahekommen und nicht für Routineuntersuchungen geeignet sind.

2.2.2. Durchführung der FFS-Bestimmung (67)

2.2.2.1. Reagenzien

Extraktionslösung: Isopropylalkohol:n-Heptan:1n Schwefelsäure : 40:10:1 : v:v:v
Titrationslösung: 0.02n Natronlauge
Indikatorlösung: Eine 0.02%ige Stammlösung wird durch Auflösen von 0.02 Gramm des Farbstoffs Nilblau A (als Sulfat) in 100 ml bidest. Wasser hergestellt. Sie wird dann zur Verwendung als Indikatorlösung 1:10 mit einem Gemisch aus Äthanol:Methanol : 1:1 : v:v verdünnt. In der gebräuchlichen Literatur wird die Stammlösung nur mit Äthanol verdünnt. Diese Änderung wurde vorgenommen, um das zu titrierende Gemisch aus Heptan-Phase und Indikatorlösung hydrophiler zu machen.
Palmitinsäurestandardlösung: 15.4 mg Palmitinsäure werden in 100 ml Heptan gelöst, dies entspricht einer FFS-Konzentration von 0.600 mval/Liter. Diese Lösung ist etwa eine Woche lang haltbar. Ihr Titrationswert dient zur Berechnung der FFS-Konzentration.
0.05%ige Schwefelsäure zum Waschen der Heptan-Phase.
Alle verwendeten Reagenzien waren von p.A. Qualität.

2.2.2.2. Gewinnung der Heptan-Phase

Die Bestimmung kann grundsätzlich auch im Plasma und in Gewebeextrakten erfolgen (19). Um die Ergebnisse dieser Arbeit mit denen früherer besser vergleichen zu können, wurden die FFS im Serum bestimmt. Ein Vergleich mit den Bestimmungsergebnissen aus Plasma wurde in einem Vorversuch durchgeführt.
Es werden 1 ml Serum, Standardlösung oder Wasser (Leerwert) und 5 ml Extraktionslösung in ein 15 ml fassendes Röhrchen mit Schliffstopfen pipettiert. Nach kräftigem Schütteln läßt man das Gemisch 10 Minuten stehen. Danach werden 4 ml n-Heptan und 2ml bidest. Wasser zur Serumprobe und zum Leerwertansatz gegeben. Zum Standardansatz gibt man 3 ml Heptan und 3 ml Wasser, da die Standardlösung in Heptan hergestellt wurde. Dann

werden die Röhrchen gut geschüttelt. Nachdem sich die beiden Phasen getrennt haben, werden von der oberen Heptan-Phase 4.5 ml in ein Zentrifugenglas mit Schliffstopfen pipettiert und mit 5 ml 0.05%iger Schwefelsäure gewaschen. Nach Zentrfugation kann die obere Heptan-Phase zur Titration eingesetzt werden.

2.2.2.3.Titration der Heptan-Phase

Bei der Titration einer Säure mit Natronlauge ändert sich der pH-Wert der Lösung in Abhängigkeit von der Menge zugegebener Natronlauge nicht linear, sondern in einem für die Säure entsprechenden charakteristischen Verlauf (Abb.I). Der Teil der Kurve, wo sich der pH in Abhängigkeit von der Lauge am meisten ändert, verläuft am steilsten. Dieser Bereich der Titrationskurve heißt Äquivalenzbereich. In diesen pH-Bereich wird der Endpunkt bei einer Endpunkttitration gelegt, weil hier die proportionale Änderung zwischen Säuremenge und zugegebener Natronlauge am größten ist. Bei Vorversuchen mit Mischplasma lag dieser Bereich zwischen einem pH-Wert von 8 bis 10. DOLE benutzte bei seinen Messungen als Indikator Thymolblau mit einem Umschlagpunkt zwischen pH 8.0 bis 9.6 (17). Da jedoch der Umschlag von Gelb nach Gelbgrün kontinuierlich erfolgt, so daß bei der Einschätzung des Farbumschlages ein subjektiver Fehler entstehen kann, bevorzugen verschiedene Autoren Nilblau A als Indikator (Farbumschlag von Blau nach Rosa, Umschlagpunkt zwischen pH 9 und 13). Die Titration erfolgte mit einem automatischen Titrationsgerät. Dieses Gerät gibt selbstständig der zu titrierenden Säure Natronlauge in stets kleiner werdenden Mengen zu, wobei die kleinstmögliche Zugabe 1 µl beträgt. Über eine Glaselektrode mißt das Gerät die Wasserstoffionenkonzentration der Lösung. Erreicht der pH der Lösung den vorher am Gerät eingestellten und durch Vorversuche ermittelten Endpunkt, stoppt das Gerät automatisch die weitere Zugabe von Natronlauge. Die zugegebene Menge Natronlauge wird an einer optischen Anzeige abgelesen. Durch dieses Messprinzip wäre ein Indikator entbehrlich. Das Prinzip der pH-Messung

durch eine Glaselektrode beruht auf der Diffusion von Protonen, welche im lipophilen Milieu nur sehr langsam erfolgt. Da die zu messende Heptan-Phase sehr lipophil ist und die pH-Elektrode in diesem Substrat schlecht mißt, verwenden wir trotzdem einen Indikator. Durch Zugabe des Indikators wird die zu messende Phase hydrophiler und besser messbar. Außerdem hat man so eine optische Kontrolle über den Verlauf der Titration. Zur Titration werden 3 ml der gewaschenen Heptan-Phase und 3 ml der Nilblau A-Indikatorlösung eingesetzt. Die Titration erfolgt mit 0.02n Natronlauge. Das Titrationsgemisch soll während der Titration mit Stickstoff durchblasen werden, damit es sich nicht mit Kohlensäure aus der Atmosphäre anreichern kann. Durch den perlenden Stickstoff wird die Heptan-Phase sehr gut vermischt. Zusätzlich wird ein Magnetrührer verwendet.

2.2.2.4. Berechnung

Die Berechnung der Konzentration der FFS erfolgt über den Vergleich der Titrationswerte der Serumprobe und einer bekannten Standardlösung. Außerdem geht in die Berechnug der Leerwert ein, welcher durch die Extraktion von bidest. Wasser gewonnen wird. Die Konzentration der Standardlösung beträgt 0.600 mval/Liter. Bei jeder Untersuchungsreihe kommen 3 Standardwerte und 3 Leerwerte zur Bestimmung.
Konzentration der FFS =

$$\frac{\text{Titrationswert der Serumprobe - Leerwert}}{\text{Mittel der Titrationswerte der Standardlsg. - Leerwert}} \times 0.600 \text{ mval/Liter.}$$

2.2.2.5. Gewinnung des Serums

Durch die im Vollblut vorhandene Lipase kommt es nach der Blutabnahme zu einer weiteren Spaltung von Triglyceriden und damit zu einem Anstieg der FFS (17). DOLE stellte fest, daß die FFS pro Stunde bei 37 Grad Celsius um 0.035 mval/Liter im Vollblut zunehmen. Der Anstieg kann nach DOLE durch Zugabe von Äthanol oder

0.1m Kupfersulfat verhindert werden. Eine Decalcifizierung des Blutes mit EDTA ist empfehlenswert, da dann das Vollblut sofort in einer Kühlzentrifuge zentrifugiert werden kann. Um zu früheren Arbeiten vergleichbare Bedingungen zu schaffen, wurde das Vollblut bis zum Abschluß der Gerinnung bei 4 Grad Celsius im Kühlschrank aufbewahrt um den Anstieg der FFS möglichst gering zu halten. Danach wurde durch Zentrifugieren in der Kühlzentrifuge Serum gewonnen. Bei 4 Grad Celsius dauert es mindestens 30 Minuten bis die Gerinnung abgeschlossen ist. Vorversuche sollten klären, wie groß die Differenz bei Bestimmung der FFS aus Plasma und Serum ist.

2.2.3. Ergebnisse der Vorversuche

2.2.3.1. Bestimmung des Äquivalenzbereiches durch Titrationskurven

Durch die Aufzeichnung des pH-Wertes in Abhängigkeit von der Menge zugegebener Natronlauge bei der Titration der Heptan-Phase ergibt sich die charakteristische Titrationskurve für die FFS. Abbildung I zeigt einen typischen Verlauf, mit einem Äquivalenzbereich zwischen pH 8 und pH 10. Die Kurve wurde durch die Verarbeitung eines Mischserums gewonnen.

2.2.3.2. Bestimmung des Endpunktes

Der exakte Endpunkt für die Titration wäre der Äquivalenzpunkt, d.h. der Wendepunkt der Titrationskurve. Dieser ist aber nur schwer zu bestimmen. Es genügt einen Endpunkt zu wählen, der sich im Äquivalenzbereich befindet. In diesem Bereich ist die proportionale Änderung zwischen Säuremenge und zugegebener Natronlauge annähernd gleich. Um durch den verwendeten Indikator eine optische Kontrolle für den Endpunkt zu haben, empfiehlt es sich den Endpunkt, den man am Titriergerät einstellt, genau am Umschlagpunkt des Indikators zu nehmen. Bei 17 verschiedenen Titra-

tionen ergaben sich folgende Umschlagpunkte des Indikators Nilblau A :

9.7	9.5	9.5
9.7	9.5	9.6
9.6	9.6	9.6
9.7	9.4	9.6
9.7	9.4	9.5
9.6	9.6	

Dies ergibt einen Mittelwert für den Farbumschlagspunkt von pH 9.58. Der eingestellte Wert am Gerät betrug 9.6.

2.2.3.3.Vergleich zwischen Plasma und Serum

Es wurde das gleiche Vollblut sofort nach der Abnahme sowohl zu Plasma als auch zu Serum verarbeitet. Zur Gewinnung von Plasma wurde das Vollblut sofort in mit EDTA beschichteten Röhrchen in der Kühlzentrifuge zentrifugiert und aus dem gewonnenen Plasma sofort die FFS bestimmt. Zur Gewinnung von Serum wurde das Vollblut bei 4 Grad Celsius im Kühlschrank aufbewahrt bis die Gerinnung beendet war. Nach der Sedimentierung der korpuskulären Blutbestandteile in der Kühlzentrifuge wurde das Serum sofort verarbeitet. Die Gerinnung im Kühlschrank dauert mindestens 30 Minuten. Es ergaben sich folgende Titrationswerte:

Plasma: 12, 11, 11, 11, 12, 10, 11, 11

$n = 8$, $\bar{x} = 11.125$, $s = 0.64$, $v = 5.8\%$.

Serum: 12, 12, 12, 13, 11, 12, 11, 12, 11

$n = 9$, $\bar{x} = 11.78$, $s = 0.67$, $v = 5.7\%$.

Es ergibt sich für das Serum ein um 5.9% höherer Mittelwert als für Plasma. Der Unterschied konnte mit dem t-Test für unverbundene Stichproben statistisch gesichert werden ($p=0.05$). Der Unterschied erklärt sich aus der längeren Verarbeitungszeit für das Serum, da durch die Triglyceridspaltung die Konzentration der FFS mit der Zeit ansteigt.

2.2.3.4.Reproduzierbarkeit der Methode

DOLE (17) gibt an, daß der Variationskoeffizient bei Mehrfachbestimmungen mit seiner Methode zwischen 2.6

und 3.6% liegt. ZÖLLNER und WOLFRAM (67) fanden bei der Methode nach DOLE einen Variationskoeffizienten von 2.2%, bei der Methode nach TROUT einen von 1.8%. Bei den Vorversuchen wurde die Fehlerbreite anhand von 20 Bestimmungen des gleichen Mischserums bestimmt. Dabei ergab sich ein Variationskoeffizient von 3.1%. Die Methode zeigt also eine gute Reproduzierbarkeit und scheint für die Bestimmung der FFS geeignet.

2.3. Methode zur Bestimmung der Triglyceride

Die Bestimmung der Triglyceride erfolgte mit einer Testkombination der Firma Boehringer Mannheim GmbH. Es handelt sich um einen zusammengesetzten optischen Test. Die Methode beruht auf einer enzymatischen Triglyceridbestimmung nach enzymatischer Spaltung.
Testprinzip:

Triglyceride $\xrightarrow{\text{Lipase/Esterase}}$ Glycerin + Fettsäuren

Glycerin + ATP $\xrightarrow{\text{Glycerokinase}}$ Glycerin-3-Phosphat + ADP

ADP + Phosphoenolpyruvat $\longrightarrow$ Pyruvat + ATP

Pyruvat + NADH + H^+ $\longrightarrow$ Lactat + NAD^+

Die Abnahme der NADH-Konzentration ist proportional der Triglyceridkonzentration. Diese Abnahme wird im Photometer bei einer Wellenlänge von 366 nm verfolgt. Als Probenmaterial dienen Serum, Heparin- oder EDTA-Plasma.
Die Qualitätskontrolle von Tag zu Tag gemessen mit Precilip^R ergab einen Variationskoeffizienten von 7.4% (n = 77).

3. Ergebnisse

3.1. Auswertung der Messergebnisse

Als Ausgangswerte für die FFS- bzw. Triglyceridspiegel wurden die Messergebnisse zum Zeitpunkt der Tabletteneinnahme verwendet. Da die Ausgangswerte bei den Versuchspersonen unterschiedlich waren, setzten wir für die statistische Auswertung nicht die absoluten Änderungen der Serumkonzentrationen sondern die relativen

Änderungen in Prozenten des Ausgangswertes ein. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem WILCOXON-Test für verbundene Stichproben (15,48). Es wurde zuerst untersucht, ob sich im Verlauf eines Versuches statistisch signifikante Änderungen zum Ausgangswert ergaben. Danach testeten wir, ob sich im paarweisen Vergleich der drei an einer Versuchsperson durchgeführten Experimente statistisch auffällige Veränderungen ergaben.

3.2. Versuch I: Dosierung eine Tablette Placebo, Ronicol retard® oder Ro 10-7086/1

3.2.1. Verhalten der Serumkonzentrationen der FFS

3.2.1.1. Vergleich der Ausgangswerte

Die Ausgangswerte der FFS schwanken bei den einzelnen Versuchspersonen zwischen 0.11 und 0.83 mval/Liter. Die Unterschiede bestehen sowohl beim Vergleich der drei Versuchstage einer jeden Versuchsperson als auch beim Vergleich der Versuchspersonen unter sich. Die Versuchsperson BB hatte mit 0.11 mval/Liter beim Versuch mit Ro 10-7086/1 einen so niedrigen Ausgangswert, daß die relativen Änderungen bis zu 963 Prozent höher waren. Aus diesem Grunde wurden die Ergebnisse dieser Versuchsperson für die statistische Auswertung nicht berücksichtigt.

.2.1.2. Vergleich der Mittelwerte der fünf Versuchspersonen für jeden gemessenen Zeitpunkt

Die Messergebnisse sind in Tabelle I und in den Abbildungen II bis VII aufgeführt. Tabelle II zeigt die relativen Änderungen der FFS-Konzentrationen in Prozent der individuellen Ausgangswerte. In Tabelle VIII sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen der relativen Änderungen dargestellt.
Die Konzentration der FFS steigt nach Einnahme von Placebo kontinuierlich an und liegt nach acht Stunden im Schnitt 75% über dem Ausgangswert. Ab der vierten Stunde ist die Zunahme der FFS statistisch auffällig. Im Gegensatz dazu fällt nach Einnahme von Ronicol

retard^{R} die Konzentration der FFS sofort ab. Die größte Abnahme liegt bei 60 Minuten mit 23%. Danach steigt die Konzentration wieder kontinuierlich an. Nach acht Stunden liegt sie 92% über dem Ausgangswert. Ab der vierten Stunde ist die Erhöhung statistisch auffällig.

Nach Einnahme einer Tablette Ro 10-7086/1 steigt die Konzentration der FFS sofort an. Schon der Wert nach zwei Stunden liegt 52% über dem Ausgangswert. Die FFS steigen dann weiter bis zu einem Acht-Stunden-Wert von 112% über dem Ausgangswert. Ab der ersten Stunde nach Tabletteneinnahme ist der Anstieg statistisch auffällig.

3.2.1.3. Paarweiser Vergleich der drei an den Versuchspersonen durchgeführten Experimente

Der paarweise Vergleich der Konzentrationen der FFS bei den drei Versuchen erfolgte durch Bildung der Differenzen der prozentualen Änderungen zum Ausgangswert zu einem bestimmten Zeitpunkt. Diese Differenzen wurden in den WILCOXON-Test eingesetzt. Damit wurde untersucht, ob der Unterschied des FFS-Spiegels während zweier Versuche zufällig ist. In Tabelle III sind die Wahrscheinlichkeiten für die Nullhypothese zu jedem Zeitpunkt angegeben. Ein statistisch gesicherter Unterschied beim Vergleich Placebo mit Ronicol retard^{R} ergibt sich bei den Werten von 30 und 360 Minuten. Bei 30 Minuten liegt der Ronicol-Wert unter dem Placebo-Wert, bei 360 Minuten ist es umgekehrt. Beim Vergleich der FFS-Konzentrationen unter Placebo und Ro 10-7086/1 ergibt sich ein statistisch signifikant schnellerer Anstieg der FFS unter Ro 10-7086/1 nach 60 und 90 Minuten. Bei 120, 240, 480 Minuten ist kein Unterschied festzustellen, die Werte bei 360 Minuten zeigen statistisch eine Wahrscheinlichkeit für die Nullhypothese von 13%. Beim Vergleich der FFS-Konzentrationen im Serum unter Ronicol retard^{R} und Ro 10-7086/1 ist der Unterschied bei 15, 30 und 60 Minuten statistisch signifikant, nach 90 Minuten ist der Unterschied sta-

tistisch nur noch auffällig und ab 120 Minuten ergibt sich statistisch zwischen den Konzentrationen der FFS kein Unterschied.

3.2.2. Verhalten der Serumkonzentrationen der Triglyceride

Die Messergebnisse sind in Tabelle IV und in den Abbildungen II bis VII aufgeführt. In Abbildung IX sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen der prozentualen Änderungen bezogen auf den Ausgangswert aufgezeichnet. Sowohl die Konzentrationsänderungen innerhalb eines Versuches als der Vergleich zwischen den drei Präparaten ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede. Es zeichnen sich aber bei allen drei Versuchsgruppen die gleichen Tendenzen ab. Die Konzentration der Triglyceride fällt in den ersten beiden Stunden um ungefähr 15% ab und steigt bis zur achten Stunde wieder auf den Ausgangswert an. Bei dieser Betrachtung wurden die Werte unter Placebo der Versuchsperson WG und die Werte unter Ronicol retard^{R} der Versuchsperson BB nicht berücksichtigt, da die Ausgangswerte der Serumtriglyceride an diesen beiden Versuchstagen zu hoch waren. Die Ursachen dieser erhöhten Triglyceridspiegel zu Versuchsbeginn sind nicht geklärt. Da nach zwei bzw. vier Stunden die Triglyceridkonzentrationen wieder normal waren, könnte eine nahrungsbedingte Erhöhung der Triglyceride angenommen werden.

3.3. Versuch II: Dosierung mit drei Tabletten Placebo, Ronicol retard^{R} oder Ro 10-7086/1

3.3.1. Verhalten der Serumkonzentrationen der FFS

3.3.1.1. Vergleich der Ausgangswerte

Der Vergleich der Ausgangswerte zeigt große Unterschiede. Die Ausgangskonzentrationen der FFS schwanken zwischen 0.2 und 0.63 mval/Liter. Die Unterschiede ergeben sich sowohl interindividuell als auch bei derselben Versuchsperson von Versuchstag zu Versuchstag.

3.3.1.2. Vergleich der Mittelwerte der sechs Versuchspersonen für jeden gemessenen Zeitpunkt

In Tabelle V und in den Abbildungen X bis XV sind die Messergebnisse dargestellt. Tabelle VI zeigt die relativen Änderungen der FFS-Konzentrationen in Prozent der individuellen Ausgangswerte. In Abbildung XVI sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen der relativen Änderungen dargestellt.
In den ersten vier Stunden nach Gabe von Placebo verhält sich die Konzentration der FFS statistisch unauffällig. Der Anstieg ab der vierten Stunde ist statistisch signifikant. Der Endwert liegt im Schnitt 148% über dem Ausgangswert.
Nach Einnahme von Ronicol retard^{R} kommt es zu einer Abnahme der FFS im Serum, die sich bereits nach 15 Minuten nachweisen läßt. Der tiefste Wert wurde im Mittel nach 90 Minuten mit 53% unter dem Ausgangswert gefunden. Der Abfall ist nach 30, 60 und 90 Minuten gegenüber dem Ausgangswert statistisch signifikant. Danach steigen die FFS im Serum sehr steil an, der Höchstwert wird vier Stunden nach Tabletteneinnahme mit einer Erhöhung von durchschnittlich 162% gegenüber dem Ausgabgswert erreicht. Der Endwert nach acht Stunden liegt noch 144% über dem Ausgangswert. Ab der vierten Stunde sind die Unterschiede zum Ausgangswert statistisch signifikant.
Nach der Gabe von Ro 10-7086/1 fallen die FFS ebenfalls bereits nach 15 Minuten ab und sind nach 30 Minuten 24% unter dem Ausgangswert. Dieser Wert ist, mit einer Wahrscheinlichkeit von 10% für die Nullhypothese, auch statistisch auffällig. Danach steigen die FFS im Serum kontinuierlich bis zur vierten Stunde im Mittel auf 138% des Ausgangswertes. Es folgt ein weiterer Anstieg auf im Mittel 161% des Ausgangswertes bis zur achten Stunde nach Tabletteneinnahme. Die statistische Auswertung ergab einen signifikanten Unterschied zum Ausgangswert für alle Zeitpunkte ab 120 Minuten.

3.3.1.3. Paarweiser Vergleich der drei an den Versuchspersonen durchgeführten Experimente

Der paarweise Vergleich der drei Versuche an einer Versuchsperson erfolgte wie unter 3.2.1.3. angegeben. Ein statistisch gesicherter Unterschied beim Vergleich der Werte unter Placebo mit denen unter Ronicol retard^{R} ergab sich nach 90, 240 und 360 Minuten. Die Werte nach 60 und 120 Minuten sind mit einer Wahrscheinlichkeit von unter 13% für die Nullhypothese statistisch auffällig. Der Abfall der FFS unter Ronicol retard^{R} in den ersten beiden Stunden ist gegenüber Placebo signifikant, ebenso der schnellere Anstieg nach vier und sechs Stunden.
Beim Vergleich von Placebo mit Ro 10-7086/1 ist zu erkennen, daß der Unterschied in den ersten 90 Minuten mit 13% Wahrscheinlichkeit für die Nullhypothese nur statistisch auffällig ist. Nach drei Tabletten Ro 10-7086/1 steigen die FFS nach zwei und vier Stunden signifikant schneller an, als nach Gabe von Placebo. Die Werte der letzten vier Stunden verhalten sich bei beiden Versuchen gleich.
Für den Abfall der FFS in der ersten Stunde nach Gabe von Ronicol retard^{R} oder Ro 10-7086/1 ergeben sich keine statistisch gesicherten Unterschiede. Erst nach 90 und 120 Minuten liegt ein signifikanter Unterschied vor. Ab der vierten Stunde nach Versuchsbeginn ergeben sich keine Unterschiede in der Wirkung beider Präparate.

3.3.2. Verhalten der Serumkonzentrationen der Triglyceride

Die Messergebnisse sind in Tabelle VIII und in den Abbildungen X bis XV, sowie XVII aufgeführt. Auch hier zeigen sich weder im intraindividuellen Vergleich der Werte innerhalb eines Versuches noch im paarweisen Vergleich der drei ausgeführten Versuche statistisch auffällige Ergebnisse. Es besteht die Tendenz, daß die Triglyceride in den ersten beiden Stunden abfallen, um dann bis zur achten Stunde um circa 15% über dem Ausgangswert anzusteigen. Die Ausgangs-

werte der einzelnen Versuchspersonen waren sehr unterschiedlich. Beim Vergleich der drei Ausgangswerte der einzelnen Versuchspersonen waren die Unterschiede jedoch bei allen Versuchspersonen gering.

3.4. Klinische Ergebnisse

Bei den Versuchen mit einer Tablette gaben die Versuchspersonen bei Placebo und Ro 10-7086/1 keine subjektiven Beeinträchtigungen an. Nach Gabe von einer Tablette Ronicol retard^{R} wurde von den Versuchspersonen WG, DJ und FO nach 30 bis 60 Minuten ein Hitzegefühl und Hautjucken angegeben, welches 30 bis 60 Minuten dauerte. Die bevorzugten Stellen des Auftretens waren die Kopfhaut, das Gesicht, die Nacken-Schulter-Region und die Arme.
Beim Versuch mit drei Tabletten traten nur nach der Gabe von Placebo keine Nebenwirkungen auf. Bei Gabe von Ro 10-7086/1 traten bei den Versuchspersonen PM und TG subjektive Mißempfindungen auf. Die Versuchsperson PM bemerkte nach einer Stunde ein Hitzegefühl und eine Hautrötung im Gesicht und an der Brust, welche eine Stunde dauerten. Bei der Versuchsperson TG traten die Erscheinungen nach 30 Minuten an beiden Ohren auf und dauerten nur 15 Minuten.
Bei Gabe von drei Tabletten Ronicol retard^{R} traten bis auf JA bei allen Versuchspersonen Mißempfindungen in Form von Hitzegefühl und Hautrötung auf. Die Nebenwirkungen traten zwischen 15 und 60 Minuten nach Medikation auf und dauerten zwischen 15 und 60 Minuten. Dabei waren die Zeit bis zum Eintreten der Nebenwirkungen und deren Dauer unabhängig voneinander. Die bevorzugten Körperstellen der Mißempfindungen waren die Kopfhaut, das Gesicht und die Arme.

4. Diskussion

4.1. Verhalten der FFS

Die Ausgangswerte der FFS-Konzentrationen stimmen mit den in der Literatur (17,49,67) angegebenen Normalwerten bei 11 Versuchspersonen überein. Die Versuchsperson BB hatte an einem Versuchstag mit einer Konzentration von 0.11 mval/Liter im Serum einen sehr niedrigen Ausgangswert. Deshalb wurde diese Versuchsperson bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt.

CARLSON führte ähnlich aufgebaute Experimente an 11 Patienten durch, die ausschließlich an kardiovaskulären Erkrankungen, bedingt durch erhöhte Blutfette, erkrankt waren (11,12). Die Patienten erhielten entweder Placebo, ein Gramm Nikotinsäure, 0.45 oder 1.05 Gramm ß-Pyridylcarbinol. Danach wurde über einen Zeitraum von sechs Stunden die Konzentration der FFS im Serum bestimmt. Beim Vergleich der von uns gemessenen Konzentrationen der FFS im Serum nach Gabe von Placebo zeigt sich mit den von CARLSON angegebenen Werten gute Übereinstimmung (9,12). Auch nach Gabe von drei Tabletten Ronicol retard^{R}, dies entspricht einer Menge von 0.45 Gramm ß-Pyridylcarbinol, zeigen die Serumspiegel der FFS einen ähnlichen Verlauf wie von CARLSON mitgeteilt (11). Für den Versuch mit einer Tablette Ronicol retard^{R} liegen keine Vergleichsuntersuchungen vor. Die Wirkung von Ronicol retard^{R} zeigt sich einmal in der Abnahme der FFS in den ersten beiden Stunden und zum zweiten in einem raschen Anstieg bis zur vierten Stunde, der über die Spontanlipolyse hinausgeht und deshalb auch Rebound-Phänomen genannt wird. Danach gleicht sich die Konzentration der FFS dem Verlauf der spontanen Lipolyse nach Placebogabe an.

Beim Versuch I mit der Dosierung von jeweils nur einer Tablette zeigt nur Ronicol retard^{R} einen hemmenden Einfluß auf die Lipolyse. Allerdings ist diese Hemmung nur schwach und dauert nur eine Stunde.

Ro 10-7086/1 hat in dieser Dosierung keinen Einfluß auf die spontane Lipolyse. Die Spiegel der FFS sind, unter Berücksichtigung der Fehlerbreite der Methode und der geringen Fallzahl, nicht von denen nach Placebogabe verschieden. Weder Ronicol retard^{R} noch Ro 10-7086/1 zeigen in dieser Dosierung einen Reboundeffekt, die Spiegel der FFS sind ab der vierten Stunde nicht höher als nach Placebogabe. 150 mg ß-Pyridylcarbinol, entsprechend einer Tablette Ronicol retard^{R}, reichen also nicht aus um eine ausreichende Hemmung der Lipolyse zu erreichen. Eine äquimolare Dosis von Ro 10-7086/1 hat keinen der gleichen Menge Nikotinsäure vergleichbaren Effekt. Dies könnte durch mangelnde Resorption vom Darm oder durch eine fehlende oder langsame Freisetzung der Nikotinsäure aus der chemischen Bindung mit Glucosamin erklärt werden. Zur Klärung dieser Fragen sind Messungen der Serumspiegel von Nikotinsäure und Ro 10-7086/1 nach Substanzgabe erforderlich.

Beim Versuch II mit der Dosierung von jeweils drei Tabletten Ronicol retard^{R} oder Ro 10-7086/1 zeigen sich andere Ergebnisse als beim Versuch I. Bei der Versuchsperson PM kommt es weder durch Ronicol retard^{R} noch durch Ro 10-7086/1 zu einer Hemmung der Lipolyse. Beide Medikamente bewirken bei PM einen erheblichen Anstieg der FFS im Serum. Nach Ronicol retard^{R} ist der Anstieg nach vier Stunden am höchsten, nach sechs Stunden liegt die FFS-Konzentration wieder auf dem Niveau nach Placebogabe. Der Anstieg nach Ro 10-7086/1 setzt bereits nach zwei Stunden ein und hält länger an als nach Ronicol-Gabe. Man könnte diskutieren, daß PM Nikotinsäure nicht adsorbiert oder auf Grund metabolischer Ursachen nicht auf Nikotinsäure anspricht. Bei der Versuchsperson JA fällt die Hemmung der Lipolyse durch Ronicol retard^{R} stärker und länger aus als nach Gabe von Ro 10-7086/1, jedoch hemmt auch Ro 10-7086/1 die Lipolyse eindeutig. Ronicol retard^{R} zeigt bei JA kein Rebound-Verhalten, die FFS verhalten sich

nach zwei Stunden wie nach Placebogabe. Auffallend ist bei JA die zweigipflige Kurve der FFS nach Gabe von Ro 10-7086/1. Nach zwei bzw. sechs Stunden liegen die FFS weit höher als nach Placebogabe, bei vier Stunden fallen sie wieder auf Placeboniveau ab. Schließt man beim Messwert nach vier Stunden einen Messfehler aus, so kann daran gedacht werden, daß bei JA eine chemische Bindung des Ro 10-7086/1-Moleküls sofort aufgeht und die Hemmung der Lipolyse bewirkt, und daß nach vier Stunden sich die zweite Bindung öffnet und erneut einen Abfall der FFS-Konzentration bewirkt. Dieses auffallende zweigipflige Reboundverhalten tritt nur bei der Versuchsperson JA auf.
Bei der Versuchsperson RB hemmen beide Medikamente die Lipolyse sehr stark, bei Ronicol retard^{R} hält die Hemmung aber etwa doppelt so lang an wie nach Gabe von Ro 10-7086/1. Ronicol retard^{R} bewirkt einen sehr starken Rebound der FFS, erst nach acht Stunden beginnen die FFS auf die Werte nach Placebogabe abzufallen. Der Reboundeffekt nach Gabe von Ro 10-7086/1 ist bei RB nur sehr gering vorhanden. Die Erhöhung der FFS-Konzentration gegenüber den Werten nach Placebogabe liegt außerhalb der Messgenauigkeit.
Die Veränderung der FFS-Konzentrationen bei der Versuchsperson GS zeigt nach Ronicol retard^{R} in der ersten Stunde eine Lipolysehemmung, danach finden sich keinerlei Abweichungen vom Verlauf der FFS nach Gabe von Placebo. Ro 10-7086/1 scheint die Lipolyse nicht zu beeinflussen.
Bei der Versuchsperson JP zeigen beide Medikamente eine Lipolysehemmung, wobei diejenige nach Ronicol-Gabe später eintritt und etwas stärker ist. Beide Medikamente bewirken einen Reboundeffekt, wobei derjenige nach Ronicol retard^{R} größer ist und auch länger andauert.
Die Versuchsperson TG zeigt praktisch das gleiche Verhalten der FFS im Serum wie die Versuchsperson JP. Ronicol retard^{R} hemmt die Lipolyse stärker als Ro 10-

7086/1 und zeigt einen ausgeprägteren und längeren Reboundeffekt.

Der Verlauf der Mittelwerte der prozentualen Änderungen des Ausgangswertes der FFS nach Ronicol retard^{R} zeigt die auch von CARLSON (11) gefundene Form (Abb. XVI). Ronicol retard^{R} hat im Vergleich zu Placebo einen stark hemmenden Einfluß auf die Lipolyse bis zu zwei Stunden nach Tabletteneinnahme. Nach vier und sechs Stunden liegen die FFS-Spiegel höher als diejenigen nach Placebogabe. Somit kann auf eine vermehrte Lipolyse im Fettgewebe geschlossen werden. Dieses Reboundphänomen ist unerwünscht, da nun die Leber wieder mehr Substrat zur Synthese von Cholesterin und Triglyceriden vorfindet. Beide Effekte, sowohl die Hemmung der Lipolyse als auch der Reboundeffekt sind statistisch signifikant und somit als medikamentenabhängig anzusehen.

Der Verlauf der FFS nach drei Tabletten Ro 10-7086/1 zeigt große Ähnlichkeiten mit dem nach Gabe von Ronicol retard^{R}. Diese Substanz hat in den ersten sechzig Minuten nach oraler Gabe einen deutlichen hemmenden Einfluß auf die Lipolyse, der allerdings geringer als nach Ronicol retard^{R} ist. Erst nach 90 und 120 Minuten zeigt sich statistisch ein Unterschied zum Verlauf der Spiegel der FFS nach Ronicol retard^{R}. Nach zwei bis vier Stunden ergibt sich bei Ro 10-7086/1 ein statistisch gesichertes Reboundphänomen, das nach vier Stunden die gleiche Höhe wie nach Gabe von Ronicol retard^{R} erreicht.

Eine Tablette Ro 10-7086/1 und eine Tablette Ronicol retard^{R} haben die gleiche Anzahl an Nikotinsäureresten bzw. ß-Pyridylcarbinolmolekülen. Die Äquimolarität der beiden Präparate bezieht sich somit nicht auf Gesamtmoleküle sondern auf Nikotinsäurereste. Damit läßt sich feststellen, daß der Einfluß einer äquimolaren Dosis Ro 10-7086/1 auf die Lipolyse dem von Ronicol retard^{R} sehr ähnlich ist. In der zeitlichen Dauer und im Ausmaß der Lipolysehemmung ist der Einfluß der untersuch-

ten Substanz geringer. Dafür spricht die geringere Hemmung der Lipolyse und der schon früher beginnende Rebouneffekt. Die im Tierversuch gefundene protrahierte Wirkung, entsprechend einer geringeren dafür aber längeren Hemmung der Lipolyse, konnte in dieser Versuchsanordnung beim Menschen nicht gefunden werden. Ein Grund dafür könnte einmal eine mangelnde Resorption der Substanz sein. Auf Grund des ähnlichen zeitlichen Verlaufs der FFS-Konzentrationen und der geringeren Wirkung im Vergleich zu Ronicol retard^{R} kann auch eine andere Möglichkeit diskutiert werden. Ro 10-7086/1 besteht aus einem Molekül Glucosamin, an das zwei Moleküle Nikotinsäure in unterschiedlicher chemischer Bindung gekoppelt sind. Möglicherweise wird beim Menschen im Körper nur eine dieser Bindungen gelöst und somit nur ein Nikotinsäurerest pharmakologisch wirksam. Das zweite Molekül Nikotinsäure, welches im Tierversuch für die protrahierte Wirkung sorgt indem es später freigesetzt wird, bleibt dann zumindest während der Versuchsdauer pharmakologisch unwirksam. Dies könnte bei den Versuchspersonen PM, RB, GS, JP und TG diskutiert werden. Bei der Versuchsperson JA könnte eine zumindest teilweise Freisetzung des zweiten Nikotinsäuremoleküls erwogen werden.

4.2. Verhalten der Triglyceride

Die Spiegel der Triglyceride im Serum zeigen weder beim Versuch I noch beim Versuch II eine statistisch zu sichernde Veränderung nach Gabe der Substanzen. Der geringe Abfall der Triglyceridkonzentrationen in den ersten beiden Stunden bei nahezu allen Versuchspersonen ist in den Experimenten von CARLSON nicht erwähnt. CARLSON beschreibt einen Triglyceridabfall zwei Stunden nach Gabe von einem Gramm Nikotinsäure per os, der sehr ausgeprägt ist und bis zur sechsten Stunde nach Medikation dauert (12). Diese Senkung ist wahrscheinlich auf die außerordentliche starke Hemmung der Lipolyse durch ein Gramm Nikotinsäure zurückzuführen, da zwei Stunden nach der Wirkstoffgabe die

FFS-Spiegel noch auf durchschnittlich 0.2 mval/Liter abgefallen waren. Der Triglyceridspiegel im Blut wird durch die mit der Nahrung aufgenommenen Triglyceride und die endogenen von der Leber synthetisierten Triglyceride beeinflußt (49). Da alle Versuchspersonen nüchtern waren, könnte das Ausbleiben der Triglyceridzufuhr mit der Nahrung diesen Abfall bewirken. Nach zwei Stunden wäre dann eine kompensatorische Mehrsynthese von Triglyceriden durch die Leber anzunehmen.

5. Zusammenfassung

Es wird über den Einfluß eines neuen triglyceridsenkenden Medikamentes (Ro 10-7086/1) auf die Spontanlipolyse im Serum bei gesunden Versuchspersonen berichtet.
500 mg der untersuchten Substanz Ro 10-7086/1 zeigten keine messbare Wirkung auf die Spiegel der FFS im Akutversuch über acht Stunden.
1500 mg dieser Substanz ergaben eine Senkung der Spiegel der FFS im Serum nach 30 Minuten, die etwa 30 Minuten anhielt, danach kam es zu einem Anstieg der FFS im Serum über die nach Placebogabe gemessenen Werte bis zur zweiten und vierten Stunde. Dieser Reboundeffekt ist nicht so ausgeprägt wie nach Gabe der Vergleichssubstanz ß-Pyridylcarbinol (Ronicol retard^{R}).
Ro 10-7086/1 zeigte unter den Versuchsbedingungen beim Menschen keine längere Hemmung der spontanen Lipolyse im Vergleich zu ß-Pyridylcarbinol. Die subjektiven Nebenwirkungen der Substanz waren im Vergleich zu ß-Pyridylcarbinol geringer. Die Triglyceridspiegel der Versuchspersonen wurden durch keine der untersuchten Substanzen messbar beeinflußt.

Tabelle I

Versuchs-person	Zeit (min)	-15	0	15	30	60	90	120	240	360	480
MG	Placebo	0.47	0.86	0.83	0.90	0.75	0.71	0.79	0.85	0.85	1.21
	Ron.ret.	0.46	0.73	0.70	0.63	0.63	0.58	0.66	1.58	1.31	1.50
	Ro 10	0.48	0.59	0.74	0.76	0.78	0.96	0.89	1.02	1.68	1.85
BB	Placebo	0.23	0.21	0.69	0.99	1.24	1.18	1.35	1.52	1.37	1.85
	Ron.ret.	0.31	0.31	0.31	0.40	0.46	0.53	0.68	0.74	1.32	1.17
	Ro 10	0.16	0.11	0.33	0.35	0.28	0.44	0.52	0.54	1.06	1.06
AB	Placebo	0.48	0.55	0.42	0.42	0.50	0.59	0.46	0.74	0.61	0.95
	Ron.ret.	0.42	0.46	0.44	0.34	0.24	0.46	0.75	0.77	0.95	0.87
	Ro 10	0.47	0.70	0.70	0.53	0.66	0.81	0.99	0.70	1.04	0.78
WG	Placebo	0.46	0.54	0.54	0.56	0.40	0.54	0.71	0.71	0.84	1.30
	Ron.ret.	0.56	0.56	0.52	0.44	0.44	0.62	0.48	0.91	0.99	1.06
	Ro 10	0.43	0.33	0.42	0.38	0.46	0.36	0.42	0.60	0.61	0.95
FO	Placebo	0.50	0.59	0.66	0.83	0.90	0.92	1.10	1.51	1.20	1.15
	Ron.ret.	0.39	0.41	0.47	0.53	0.43	0.55	0.49	0.55	0.95	0.95
	Ro 10	0.57	0.34	0.46	0.59	0.57	0.63	0.61	0.57	0.67	0.69
DJ	Placebo	0.62	0.72	0.86	0.76	0.78	0.74	0.97	1.27	1.11	0.91
	Ron.ret.	0.45	0.69	0.65	0.63	0.45	0.59	1.03	1.01	1.35	1.01
	Ro 10	0.54	0.64	0.70	0.76	0.76	0.90	1.05	0.97	1.23	0.97

Tab. I: Serumkonzentrationen der FFS (mval/Liter) bei sechs Versuchspersonen nach einmaliger Gabe jeweils einer Tablette Placebo, Ronicol retard^{R} bzw. Ro 10-7086/1.

0 = Zeitpunkt der Tabletteneinnahme

Tabelle II

		Änderungen in % der individuellen Ausgangswerte +)							
Zeit(min)		15	30	60	90	120	240	360	480
Placebo	MG	-4	4	-13	-18	-9	-2	-2	40
	AB	-24	-24	-10	7	-17	34	10	72
	WG	0	3	-26	0	31	31	56	140
	FO	12	38	52	55	86	155	115	94
	DJ	19	5	8	2	34	76	54	26
	$\bar{x}$	0.6	5.2	2.2	9.2	25.0	58.8	46.6	74.4
	s	16.5	22.0	30.4	27.3	41.1	60.5	46.2	45.3
	p						0.13	0.13	0.07
Ronicol	MG	-5	-14	-14	-21	-10	116	79	105
	AB	-5	-26	-48	0	63	67	106	89
	WG	-8	-22	-22	10	-15	62	76	89
	FO	14	29	4	34	19	34	131	131
	DJ	-6	-9	-35	-15	49	46	95	46
	$\bar{x}$	-2.0	-8.4	-23.0	1.6	21.2	65.0	77.4	92.0
	s	9.0	21.0	19.9	21.8	34.7	31.4	45.5	31.0
	p						0.07	0.07	0.07
Ro 10	MG	25	29	32	62	51	72	184	213
	AB	0	-24	-6	15	41	0	48	11
	WG	27	15	39	9	27	82	85	187
	FO	35	73	67	85	79	67	97	102
	DJ	9	18	18	41	64	51	92	51
	$\bar{x}$	19.2	22.2	30.0	42.4	52.4	54.4	101.2	112.8
	s	14.3	34.7	26.9	31.9	20.1	32.4	50.1	86.4
	p	0.13		0.13	0.07	0.07	0.13	0.07	0.07

Tab. II: Prozentuale Änderungen der Serumkonzentrationen der FFS nach einmaliger Gabe von einer Tablette Placebo, Ronicol retard^{R} oder Ro 10-7086/1.

$\bar{x}$ = arithmetisches Mittel

s = Standardabweichung

p = Signifikanz eines Unterschiedes zum Ausgangswert

+) Als Ausgangswert wurde der Serumwert der FFS zum Zeitpunkt 0 verwendet

Tabelle III

	min.	15	30	60	90	120	240	360	480
	$\bar{D}$	2.2	13.6	25.2	7.6	3.8	-21.4	-50.4	-17.6
A)	s	15.3	8.7	24.7	12.2	57.3	99.1	35.4	42.8
	p		0.07	0.20				0.07	
	$\bar{D}$	-18.6	-17.0	-28.4	-33.6	-27.4	6.4	-54.6	-34.4
B)	s	16.2	13.4	25.6	30.2	32.3	64.2	77.0	86.6
	p	0.13	0.13	0.07	0.07			0.13	
	$\bar{D}$	19.6	30.6	53.0	40.8	31.4	-10.6	3.8	20.8
C)	s	10.4	17.3	9.1	33.6	35.2	42.9	62.4	80.7
	p	0.07	0.07	0.07	0.13				

Tab. III: Vergleich der Serumkonzentrationen der FFS zu den einzelnen Versuchszeitpunkten durch Bildung der Differenzen der bei zwei Versuchen gefundenen Durchschnittswerte der sechs Versuchspersonen.

$\bar{D}$ = Mittelwert der Differenzen der prozentualen Änderungen zum Ausgangswert der FFS von zwei Versuchen zu einem bestimmten Zeitpunkt

s = Standardabweichung

p = Wahrscheinlichkeit der Nullhypothese

A: Differenz der Serumkonzentrationen der FFS bei Placebo minus derer bei Ronicol retard^{R}

B: Differenz der Serumkonzentrationen der FFS bei Placebo minus derer bei Ro 10-7086/1

C: Differenz der Serumkonzentrationen der FFS bei Ro 10-7086/1 minus derer bei Ronicol retard^{R}

Dosierung: Eine Tablette Placebo, Ronicol retard^{R} oder Ro 10-7086/1

Tabelle IV

Versuchs-person	Zeit (min)	-15	0	15	30	60	90	120	240	360	480
MG	Placebo	81	82	86	85	89	81	77	79	82	86
	Ron.ret.	115	110	112	110	96	82	80	98	97	108
	Ro 10	108	104	101	98	97	98	90	88	108	110
BB	Placebo	129	115	102	100	90	82	85	86	89	92
	Ron.ret.	204	200	202	200	190	183	170	118	88	90
	Ro 10	131	121	119	106	99	91	83	72	79	99
AB	Placebo	63	60	59	62	59	58	59	63	71	84
	Ron.ret.	47	45	45	44	45	45	47	52	65	65
	Ro 10	53	58	52	51	44	49	47	53	55	50
WG	Placebo	174	155	145	137	111	103	94	70	72	91
	Ron.ret.	85	82	79	81	76	70	63	68	75	76
	Ro 10	78	71	70	68	65	65	62	65	64	70
FO	Placebo	91	88	81	84	88	88	77	96	81	89
	Ron.ret.	107	91	102	104	103	98	90	80	88	99
	Ro 10	59	55	56	60	55	54	50	55	59	56
DJ	Placebo	59	51	49	49	50	47	46	59	66	61
	Ron.ret.	85	82	81	84	82	80	61	89	95	82
	Ro 10	50	50	48	52	47	51	55	54	57	54

Tab. IV: Serumkonzentrationen der Triglyceride (mg/100ml) bei sechs Versuchspersonen nach einmaliger Gabe jeweils einer Tablette Placebo, Ronicol retard^{R} oder Ro 10-7086/1.

0 = Zeitpunkt der Tabletteneinnahme

Tabelle V

Versuchs-person	Zeit (min)	-15	0	15	30	60	90	120	240	360	480
PM	Placebo	0.12	0.20	0.16	0.16	0.20	0.20	0.41	0.45	0.65	0.85
	Ron.ret.	0.26	0.23	0.23	0.19	0.23	0.12	0.28	1.39	0.71	0.90
	Ro 10	0.38	0.47	0.40	0.51	0.47	0.45	1.16	1.05	1.25	1.35
JA	Placebo	0.37	0.42	0.42	0.37	0.45	0.48	0.48	0.74	0.69	0.74
	Ron.ret.	0.60	0.43	0.39	0.13	0.13	0.13	0.58	0.66	0.86	0.98
	Ro 10	0.35	0.33	0.48	0.18	0.37	0.78	0.85	0.78	1.17	0.83
AG	Placebo	0.39	0.43	0.39	0.39	0.34	0.34	0.30	0.69	0.81	0.90
	Ron.ret.	0.45	0.42	0.49	0.45	0.34	0.18	0.22	1.08	0.96	0.69
	Ro 10	0.20	0.20	0.16	0.16	0.14	0.28	0.32	0.74	0.54	0.68
RB	Placebo	0.64	0.55	0.58	0.60	0.60	0.51	0.55	0.53	0.51	0.98
	Ron.ret.	0.46	0.63	0.20	0.20	0.20	0.16	0.16	0.80	1.23	1.18
	Ro 10	0.55	0.51	0.51	0.25	0.15	0.47	0.67	0.77	0.69	1.05
GS	Placebo	0.24	0.41	0.34	0.36	0.47	0.40	0.51	0.64	1.08	1.20
	Ron.ret.	0.13	0.31	0.33	0.13	0.09	0.33	0.27	0.70	0.82	0.93
	Ro 10	0.47	0.45	0.49	0.43	0.43	0.45	0.45	0.72	0.95	0.99
JP	Placebo	0.22	0.28	0.20	0.24	0.32	0.28	0.22	0.41	0.45	0.59
	Ron.ret.	0.41	0.37	0.33	0.35	0.27	0.09	0.29	0.77	0.87	0.73
	Ro 10	0.09	0.23	0.15	0.15	0.17	0.21	0.26	0.67	0.51	0.60

Tab. V: Serumkonzentrationen der FFS (mval/Liter) bei sechs Versuchspersonen nach einmaliger Gabe von jeweils drei Tabletten Placebo, Ronicol retard^{R} oder Ro 10-7086/1.

0 = Zeitpunkt der Tabletteneinnahme

Tabelle VI

		Änderungen in % der individuellen Ausgangswerte +)							
Zeit(min)		15	30	60	90	120	240	360	480
Placebo	PM	-20	-20	0	0	105	125	225	325
	JA	0	-12	7	14	14	76	64	76
	AG	-9	-9	-21	-21	-30	60	88	109
	RB	5	9	9	-7	0	-4	-7	78
	GS	-17	-12	15	-2	24	56	163	193
	JP	-29	-14	14	0	-21	46	61	111
	$\bar{x}$	-11.7	-9.66	4.0	-2.66	15.33	59.83	99.0	148.6
	s	12.8	9.8	13.4	11.4	48.4	41.9	82.4	96.2
	p		0.08				0.07	0.07	0.04
Ronicol	PM	0	-18	0	-48	22	504	209	291
	JA	-9	-70	-70	-70	35	53	100	128
	AG	16	7	-19	-57	-48	157	128	64
	RB	-68	-68	-68	-75	-75	27	95	87
	GS	6	-58	-71	6	-13	126	164	200
	JP	-11	-5	-27	-76	-22	108	135	97
	$\bar{x}$	-11.0	-35.3	-42.5	-53.3	-16.8	162.6	138.5	144.5
	s	29.6	34.0	31.0	31.0	41.4	174.3	42.7	85.8
	p		0.10	0.07	0.07		0.04	0.04	0.04
Ro 10	PM	-15	8	0	-4	147	123	166	187
	JA	45	-45	12	136	158	136	255	152
	AG	-20	-20	-30	40	60	270	170	240
	RB	0	-51	-71	-8	31	51	35	106
	GS	9	-4	-4	0	0	58	111	120
	JP	-35	-35	-26	-9	13	191	122	161
	$\bar{x}$	-2.7	-24.5	-19.8	25.8	68.2	138.2	143.2	161.0
	s	27.9	23.4	29.7	57.0	68.4	83.0	73.4	48.4
	p		0.10	0.20		0.07	0.04	0.04	0.04

Tab. VI: Prozentuale Änderungen der Serumkonzentrationen der FFS nach einmaliger Gabe von drei Tabletten Placebo, Ronicol retard^{R} oder Ro 10-7086/1.

$\bar{x}$ = arithmetisches Mittel

s = Standardabweichung

p = Signifikanz eines Unterschiedes zum Ausgangswert

+) Als Ausgangswert wurde der Serumwert der FFS zum Zeitpunkt 0 verwendet

Tabelle VII

	min.	15	30	60	90	120	240	360	480
	$\bar{D}$	-6.7	24.1	46.5	50.7	32.1	-107.3	-37.8	2.5
A)	s	38.2	38.4	39.9	33.8	41.1	139.7	44.3	32.8
	p			0.13	0.07	0.13	0.07	0.10	
	$\bar{D}$	-9.0	14.8	23.8	-26.7	-52.8	-80.0	-15.2	-12.3
B)	s	22.0	30.9	31.8	48.7	57.5	85.3	59.3	99.7
	p			0.13		0.07	0.07		
	$\bar{D}$	11.2	10.7	22.7	79.2	85.0	-24.3	4.7	16.5
C)	s	43.1	32.9	40.6	70.9	48.4	186.2	82.5	101.6
	p				0.07	0.04			

Tab. VII: Vergleich der Serumkonzentrationen der FFS zu den einzelnen Versuchszeitpunkten durch Bildung der Differenzen der bei zwei Versuchen gefundenen Durchschnittswerte der sechs Versuchspersonen.

$\bar{D}$ = Mittelwert der Differenzen der prozentualen Änderungen zum Ausgangswert der FFS von zwei Versuchen zu einem bestimmten Zeitpunkt

s = Standardabweichung

p = Wahrscheinlichkeit der Nullhypothese

A: Differenz der Serumkonzentrationen der FFS bei Placebo minus derer bei Ronicol retard^{R}

B: Differenz der Serumkonzentrationen der FFS bei Placebo minus derer bei Ro 10-7086/1

C: Differenz der Serumkonzentrationen der FFS bei Ro 10-7086/1 minus derer bei Ronicol retard^{R}

Dosierung: Drei Tabletten Placebo, Ronicol retard^{R} oder Ro 10-7086/1

Tabelle VIII

Versuchs-person	Zeit (min)	-15	0	15	30	60	90	120	240	360	480
PM	Placebo	66	59	64	57	62	59	68	72	79	76
	Ron.ret.	56	55	52	55	64	56	51	60	62	66
	Ro 10	61	59	48	55	58	59	59	65	71	78
JA	Placebo	52	50	48	52	48	47	49	48	51	53
	Ron.ret.	86	74	75	75	76	65	74	72	64	66
	Ro 10	78	74	73	78	77	80	80	65	79	86
AG	Placebo	79	67	69	63	75	63	60	71	100	123
	Ron.ret.	71	64	67	63	65	61	65	67	76	77
	Ro 10	73	69	58	58	65	59	56	64	78	84
RB	Placebo	156	140	134	120	108	95	91	70	70	78
	Ron.ret.	146	138	146	144	132	130	117	133	133	132
	Ro 10	155	149	147	135	133	126	114	124	115	121
GS	Placebo	187	182	194	191	191	197	197	187	224	228
	Ron.ret.	198	192	188	192	194	190	192	186	178	187
	Ro 10	215	210	214	215	196	203	208	183	202	201
JP	Placebo	118	107	111	117	109	115	115	123	125	128
	Ron.ret.	82	80	82	92	83	94	95	106	102	73
	Ro 10	75	77	86	85	84	85	82	97	110	102

Tab VIII: Serumkonzentrationen der Triglyceride (mg/100ml) bei sechs Versuchspersonen nach einmaliger Gabe von jeweils drei Tabletten Placebo, Ronicol retard^{R} oder Ro 10-7086/1.

0 = Zeitpunkt der Tabletteneinnahme

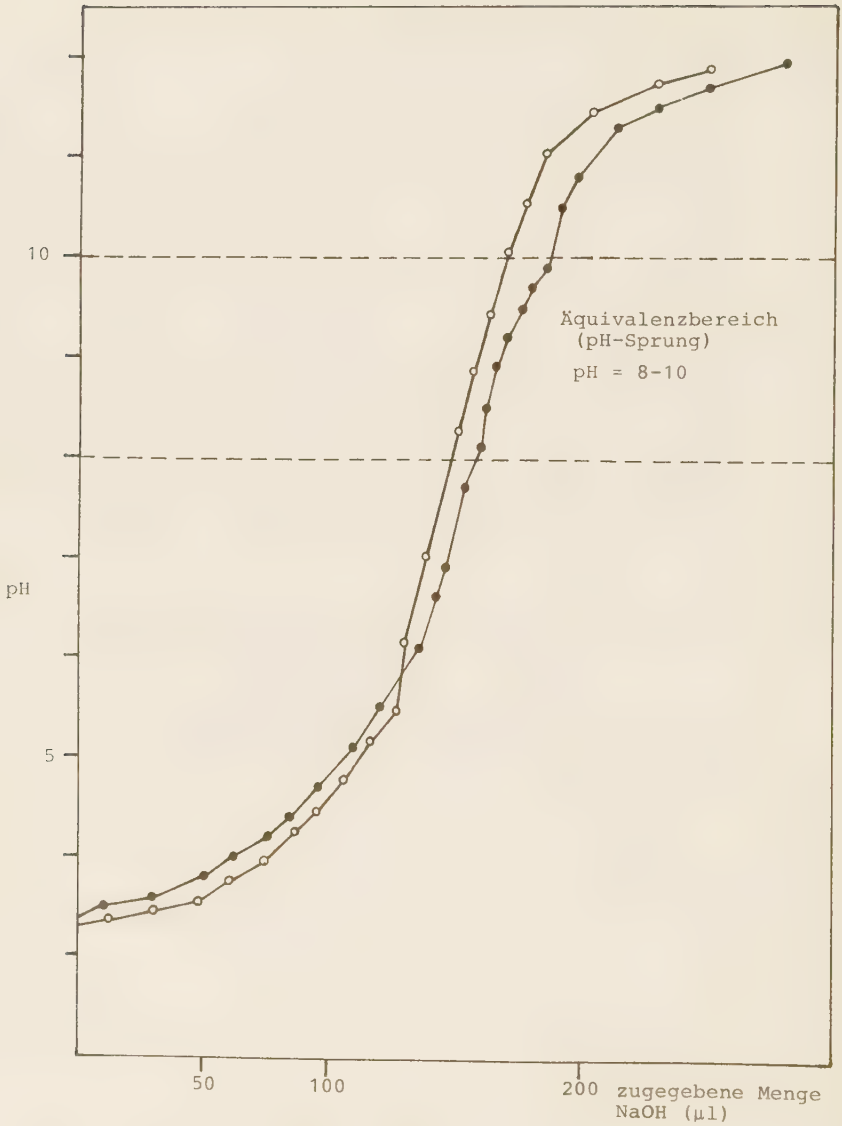

Abb. I: Titrationskurven der FFS
(Doppelbestimmung aus einem Mischserum)

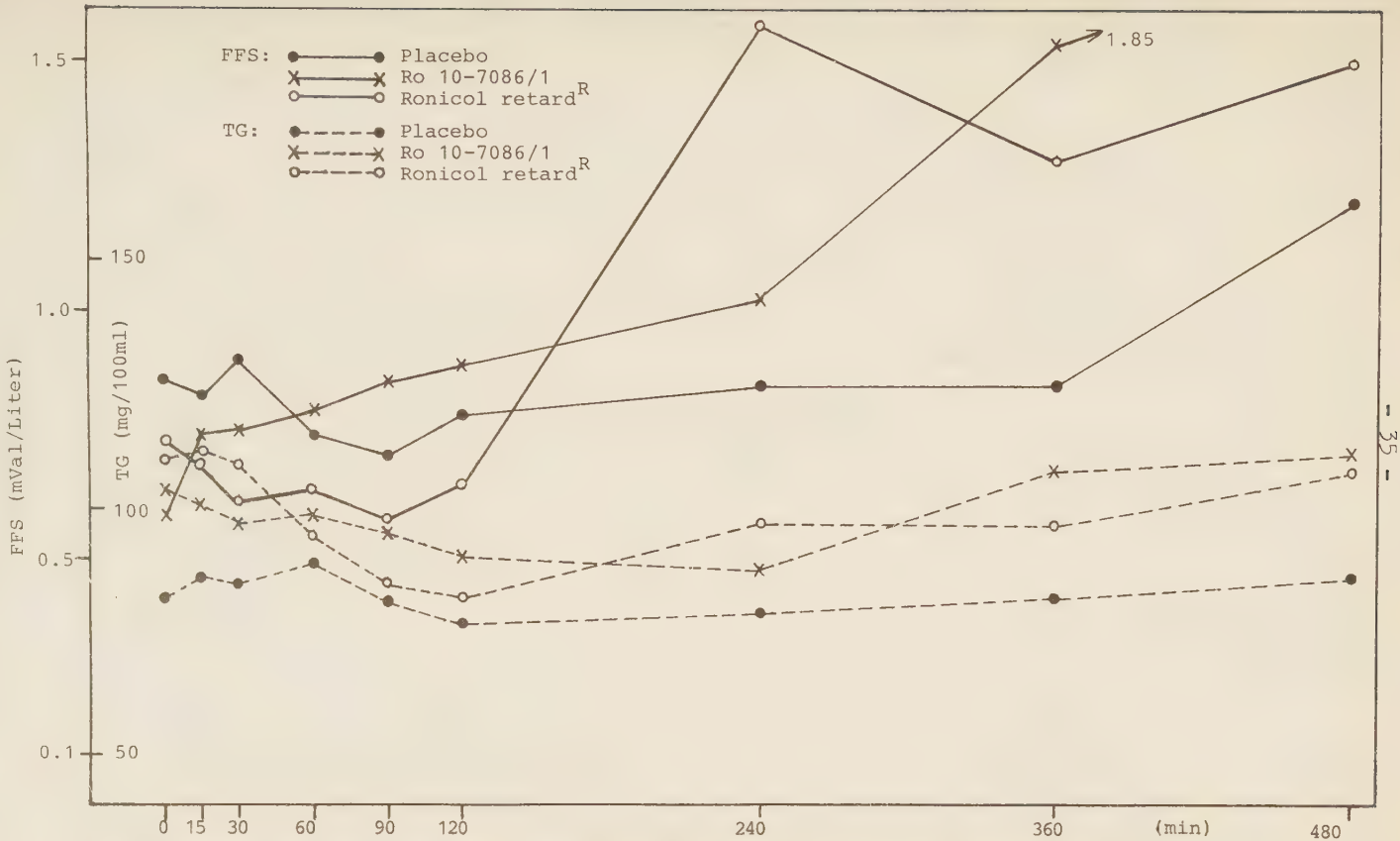

Abb.II: Verhalten der FFS und der Triglyceride im Serum der Versuchsperson MG nach Gabe von einer Tablette Placebo, Ronicol retard^{R} oder Ro 10-7086/1.

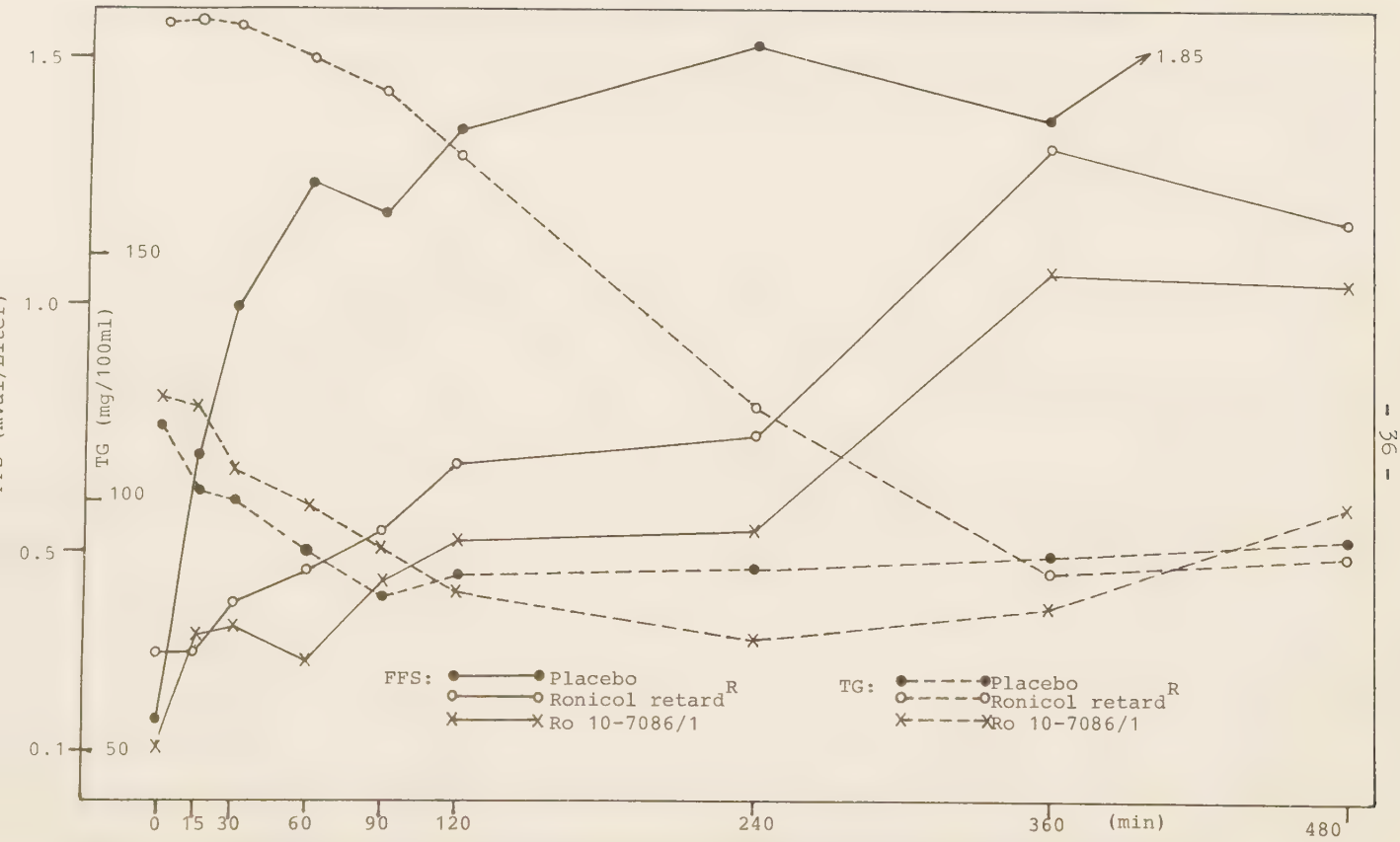

Abb. III: Verhalten der FFS und der Triglyceride im Serum der Versuchsperson BB nach Gabe von einer Tablette Placebo, Ronicol retard R oder Ro 10-7086/1.

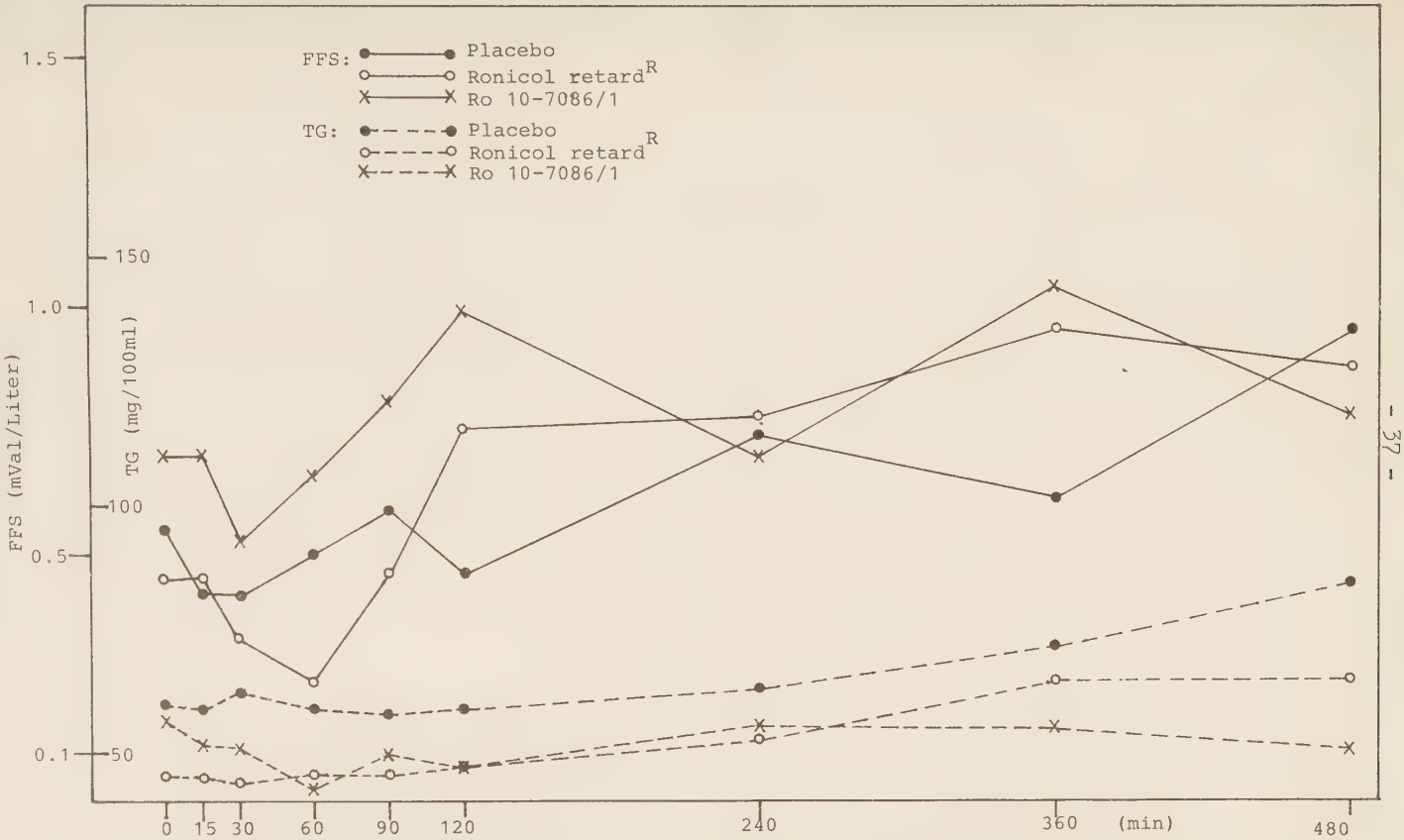

Abb. IV: Verhalten der FFS und der Triglyceride$_R$ im Serum der Versuchsperson AB nach Gabe von einer Tablette Placebo, Ronicol retard^R oder Ro 10-7086/1.

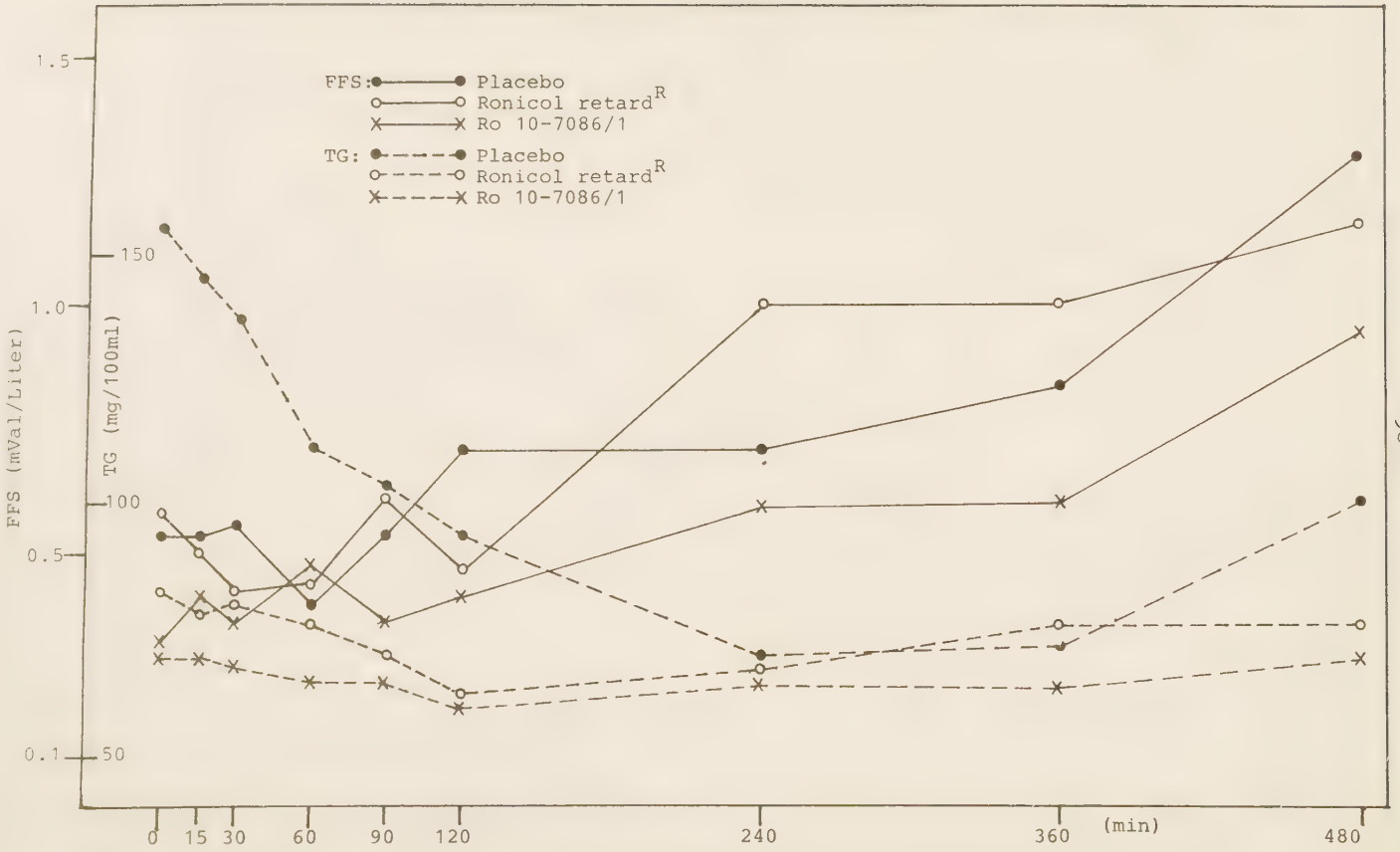

Abb. V: Verhalten der FFS und der Triglyceride im Serum der Versuchsperson WG nach Gabe von einer Tablette Placebo, Ronicol retard R oder Ro 10-7086/1.

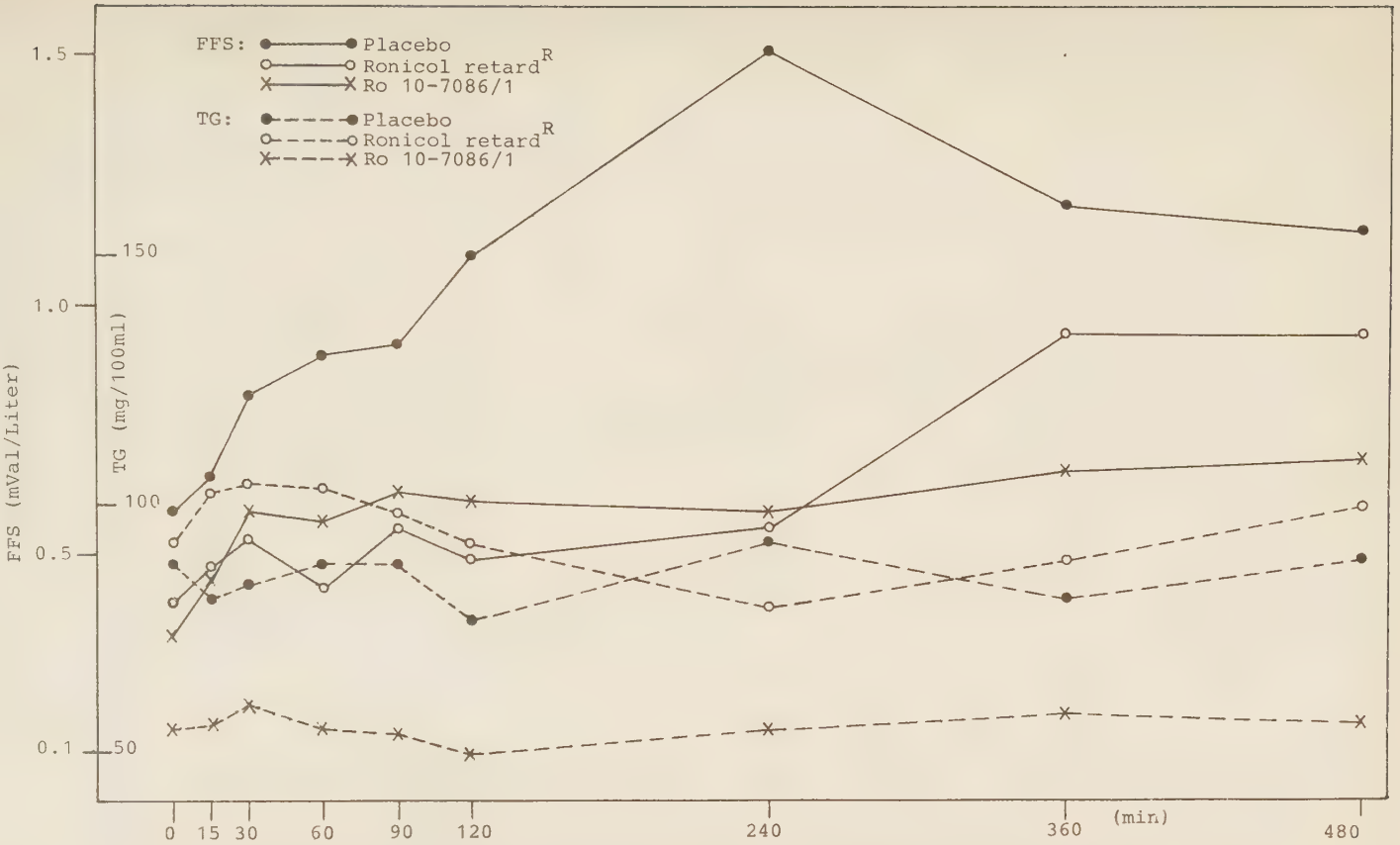

Abb. VI: Verhalten der FFS und der Triglyceride$_R$ im Serum der Versuchsperson FO nach Gabe von einer Tablette Placebo, Ronicol retard^R oder Ro 10-7086/1.

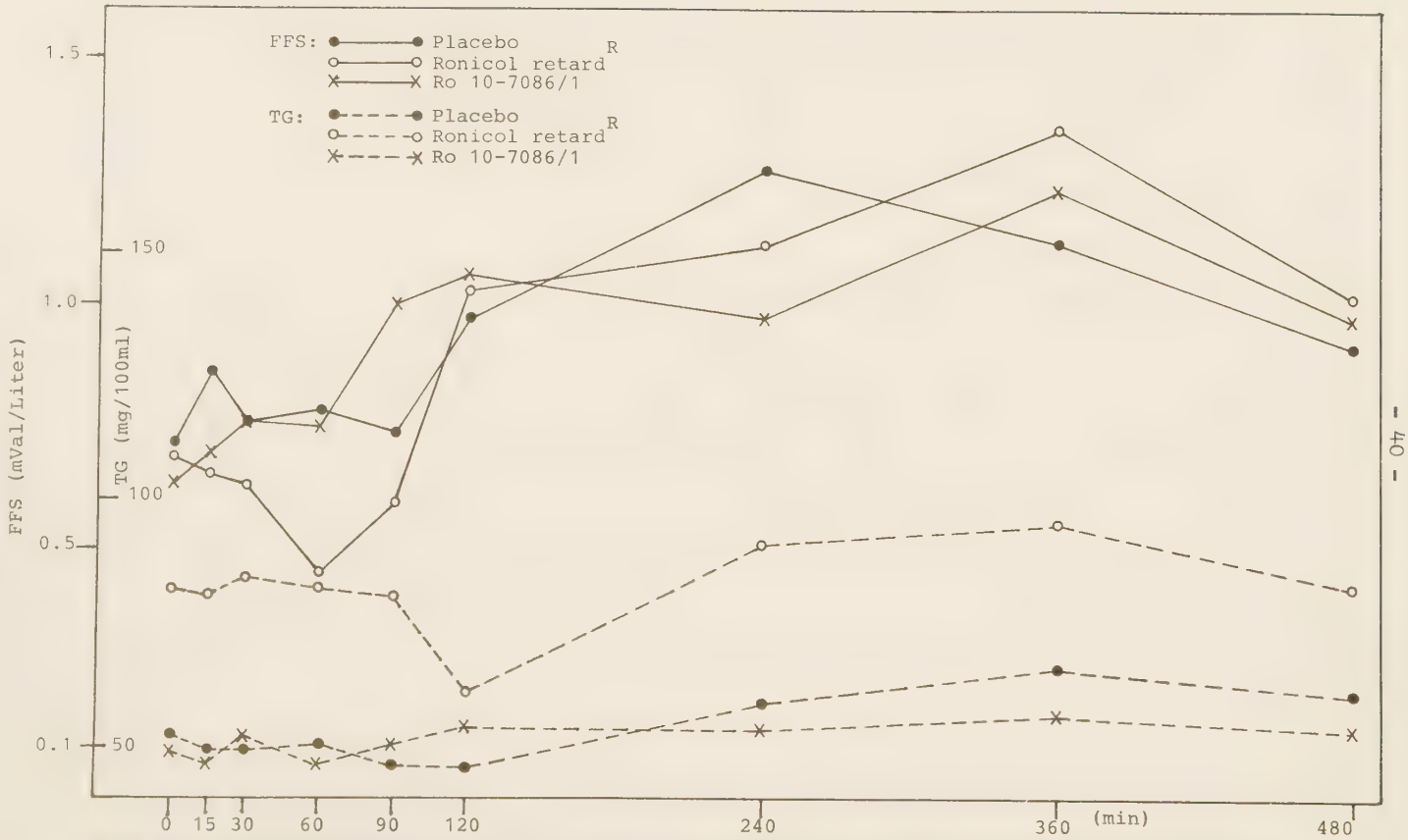

Abb. VII: Verhalten der FFS und der Triglyceride im Serum der Versuchsperson DJ nach Gabe von einer Tablette Placebo, Ronicol retard R oder Ro 10-7086/1.

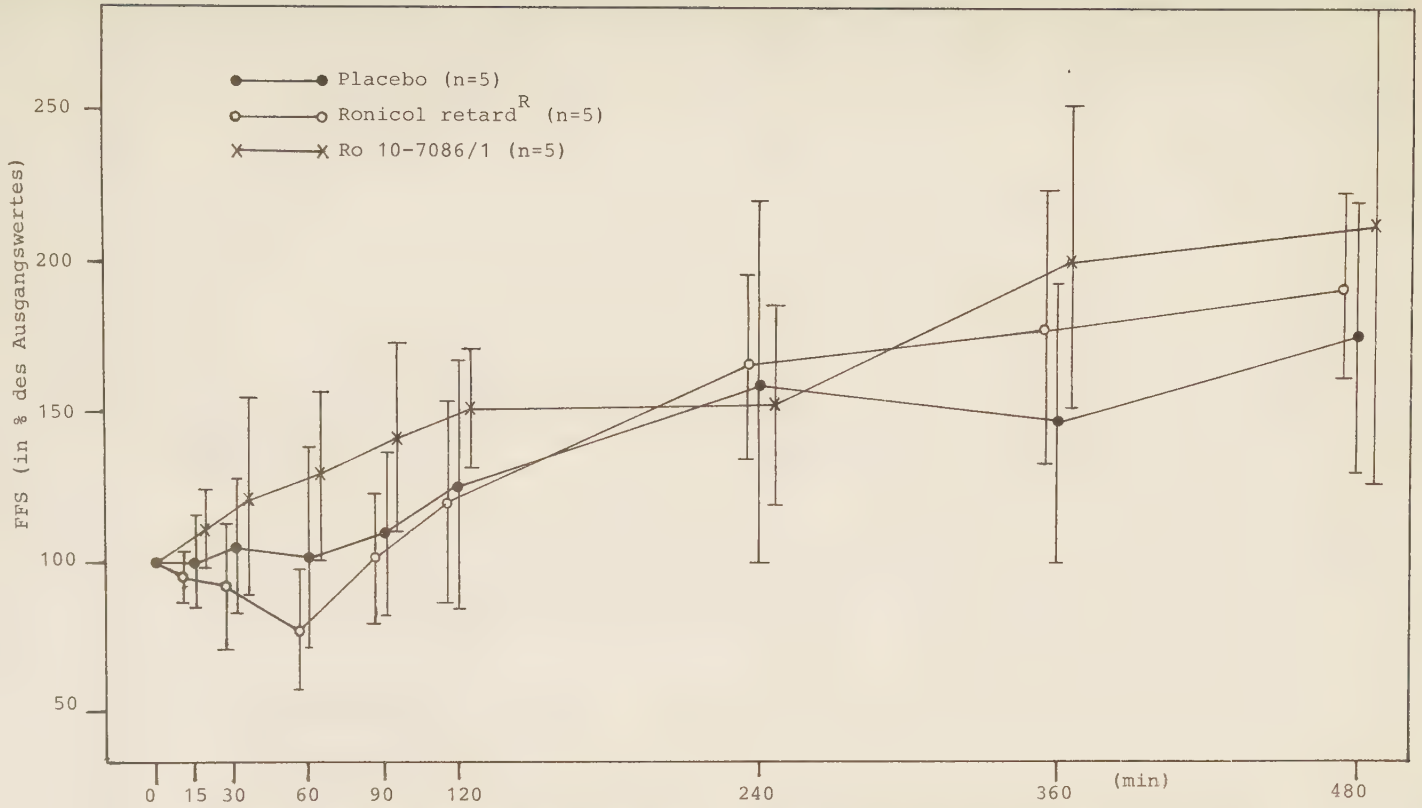

Abb. VIII: Verhalten der FFS im Serum nach Gabe von einer Tablette Placebo, Ronicol retard^{R} oder Ro 10-7086/1. Angegeben ist der Mittelwert und die Standardabweichung des FFS-Spiegels als prozentuale Änderung im Vergleich zum Ausgangswert.

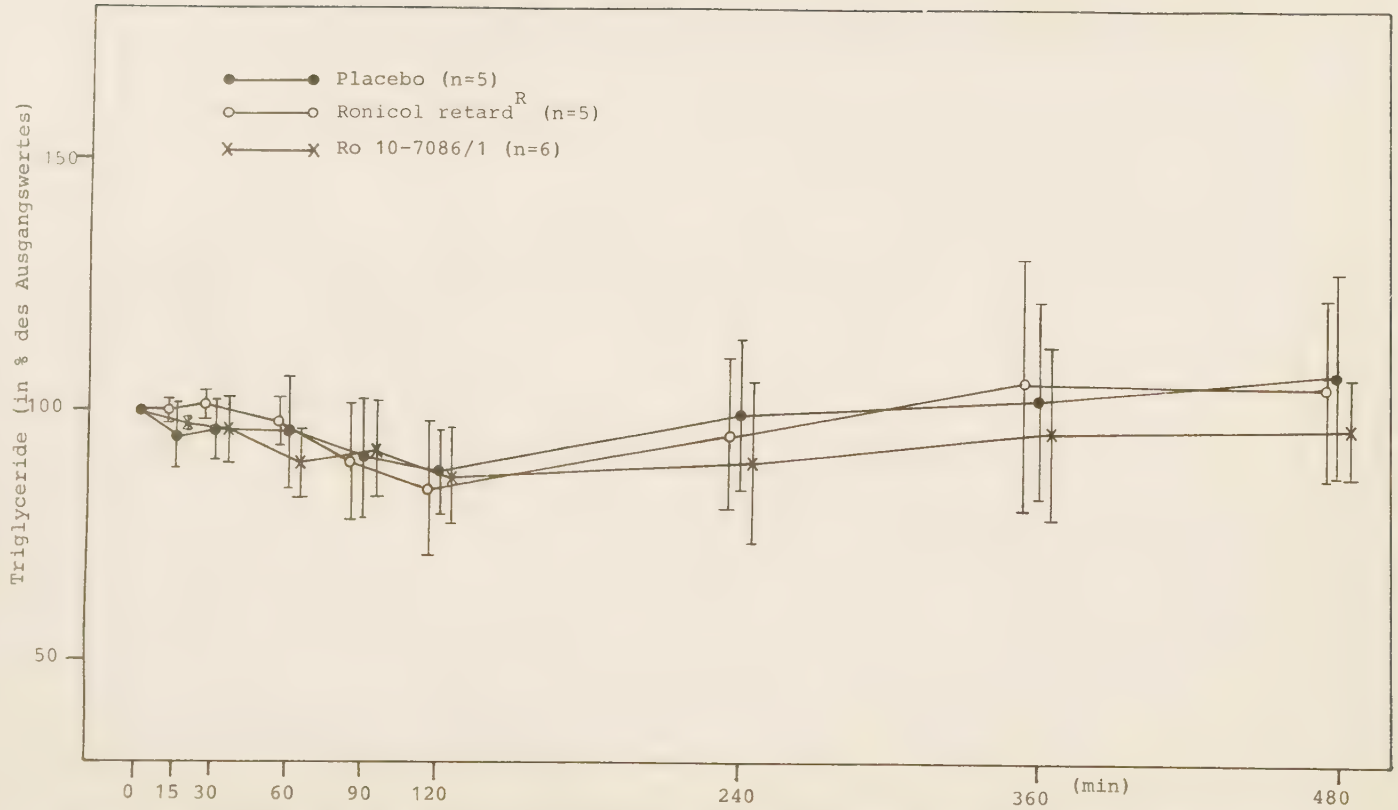

Abb. IX: Verhalten der Triglyceride im Serum nach Gabe von einer Tablette Placebo, Ronicol retard^{R} oder Ro 10-7086/1. Angegeben ist der Mittelwert und die Standardabweichung des Triglyceridspiegels als prozentuale Änderung im Vergleich zum Ausgangswert.

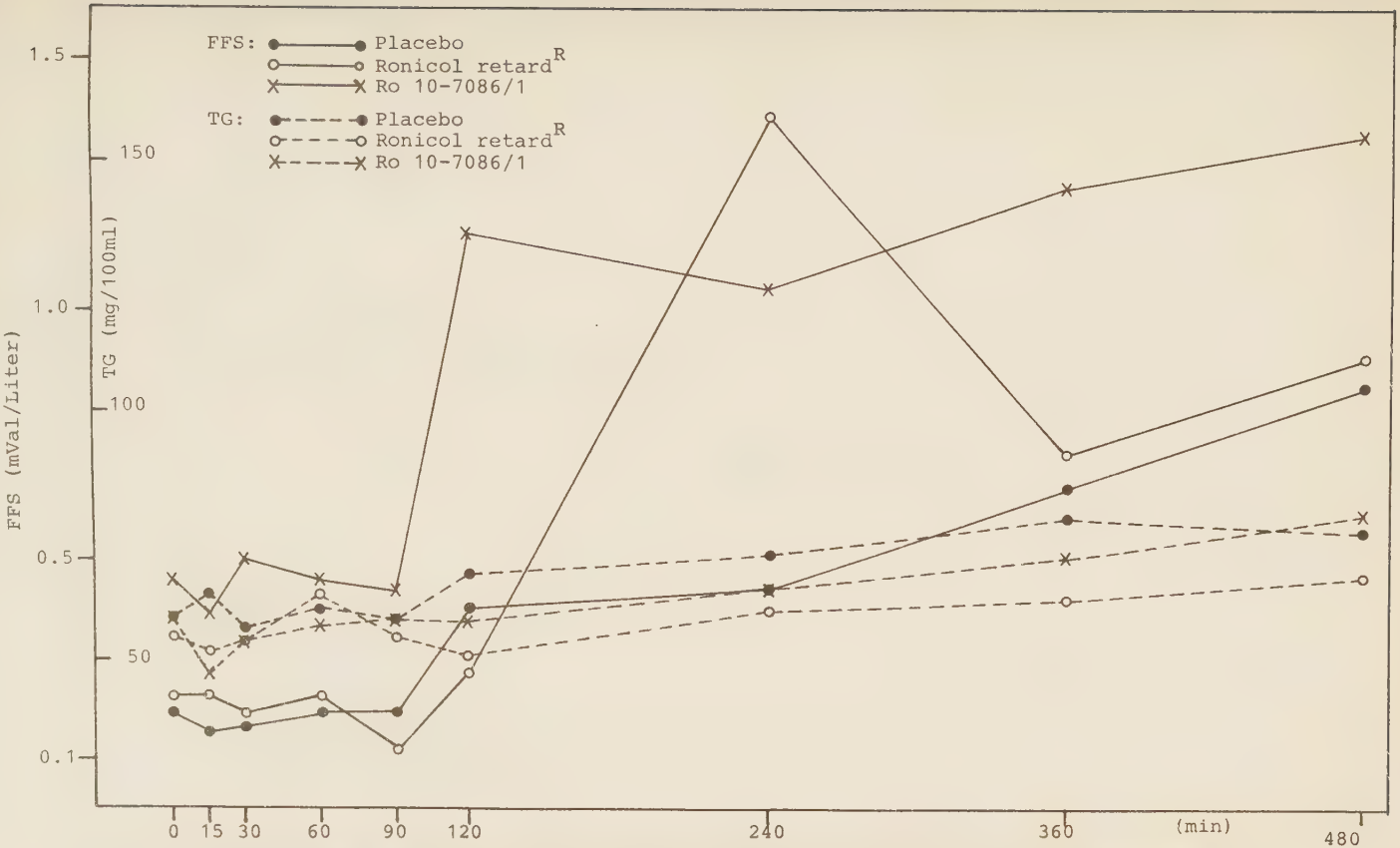

Abb. X: Verhalten der FFS und der Triglyceride im Serum der Versuchsperson PM nach Gabe von drei Tabletten Placebo, Ronicol retard R oder Ro 10-7086/1.

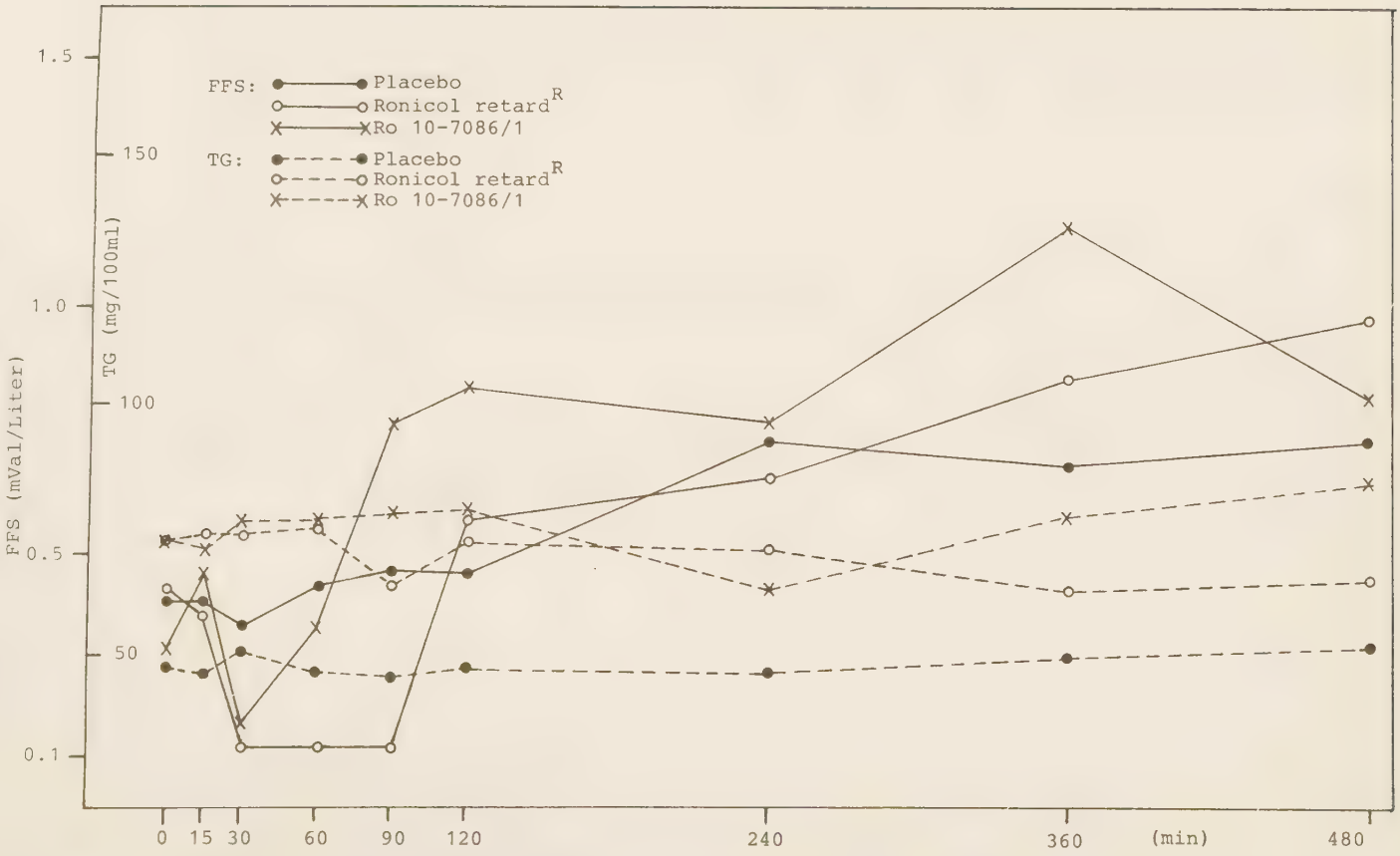

Abb. XI: Verhalten der FFS und der Triglyceride R im Serum der Versuchsperson JA nach Gabe von drei Tabletten Placebo, Ronicol retard R oder Ro 10-7086/1.

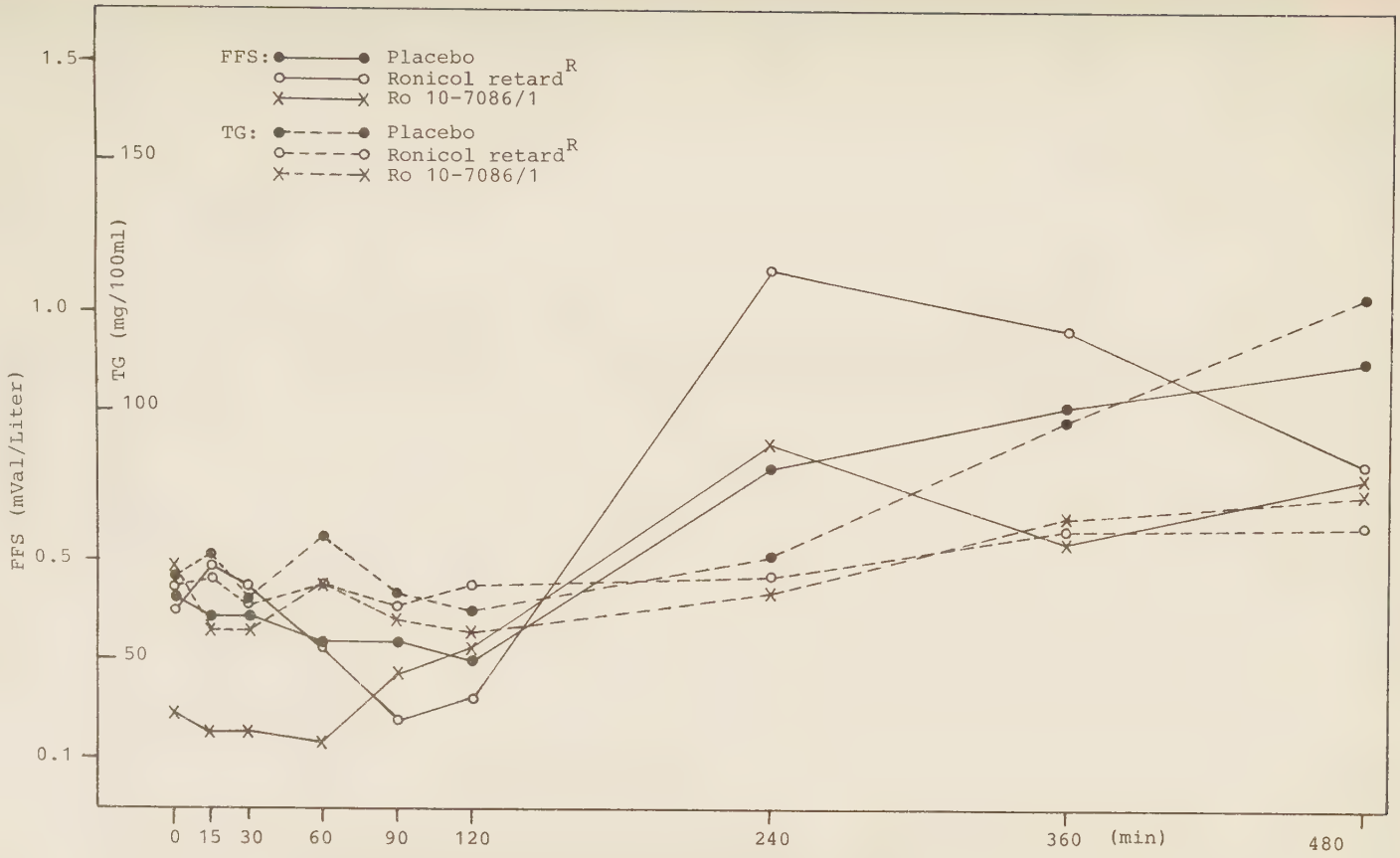

Abb. XII: Verhalten der FFS und der Triglyceride im Serum der Versuchsperson AG nach Gabe von drei Tabletten Placebo, Ronicol retard R oder Ro 10-7986/1.

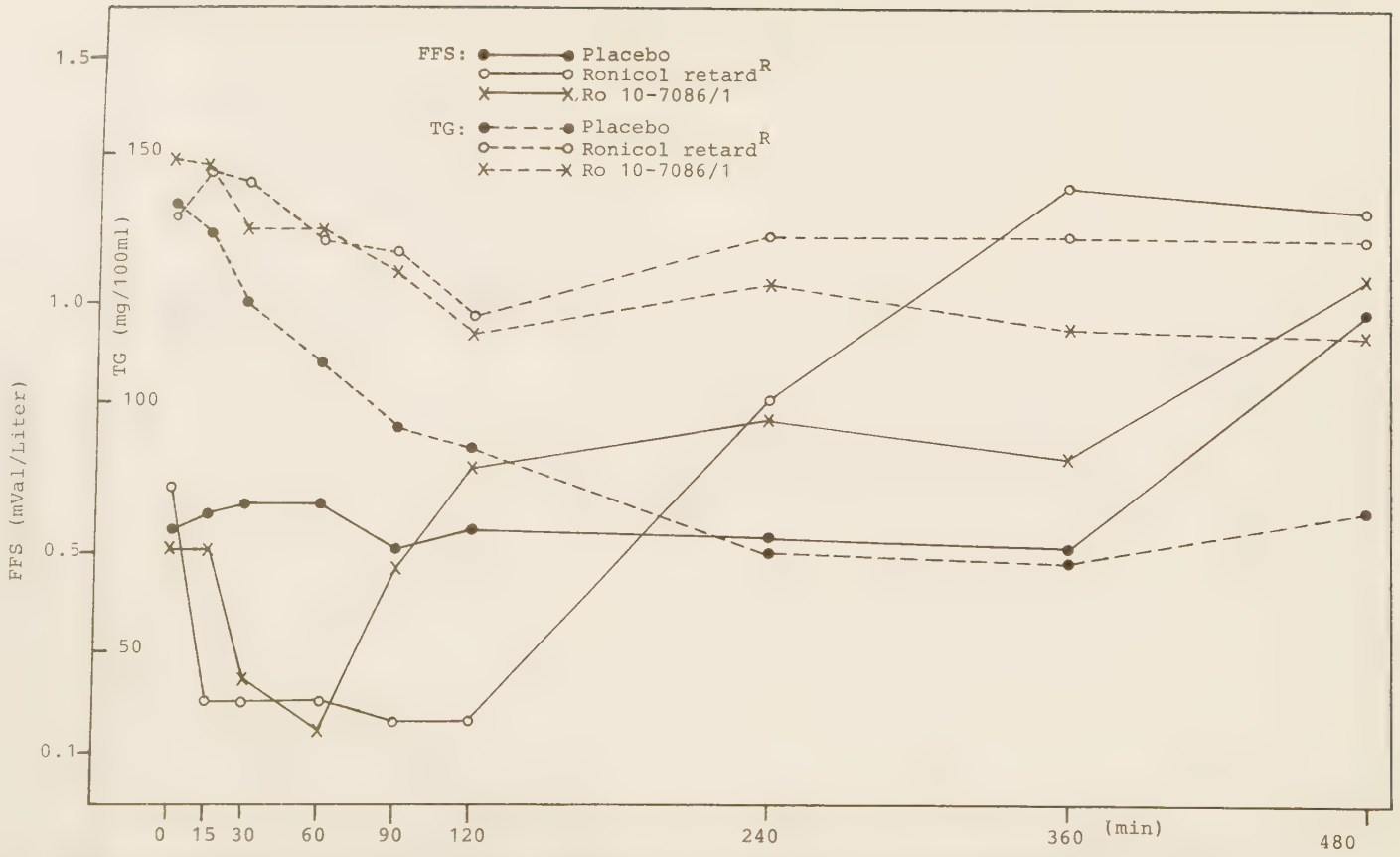

Abb. XIII: Verhalten der FFS und der Triglyceride im Serum der Versuchsperson RB nach Gabe von drei Tabletten Placebo, Ronicol retard R oder Ro 10-7086/1.

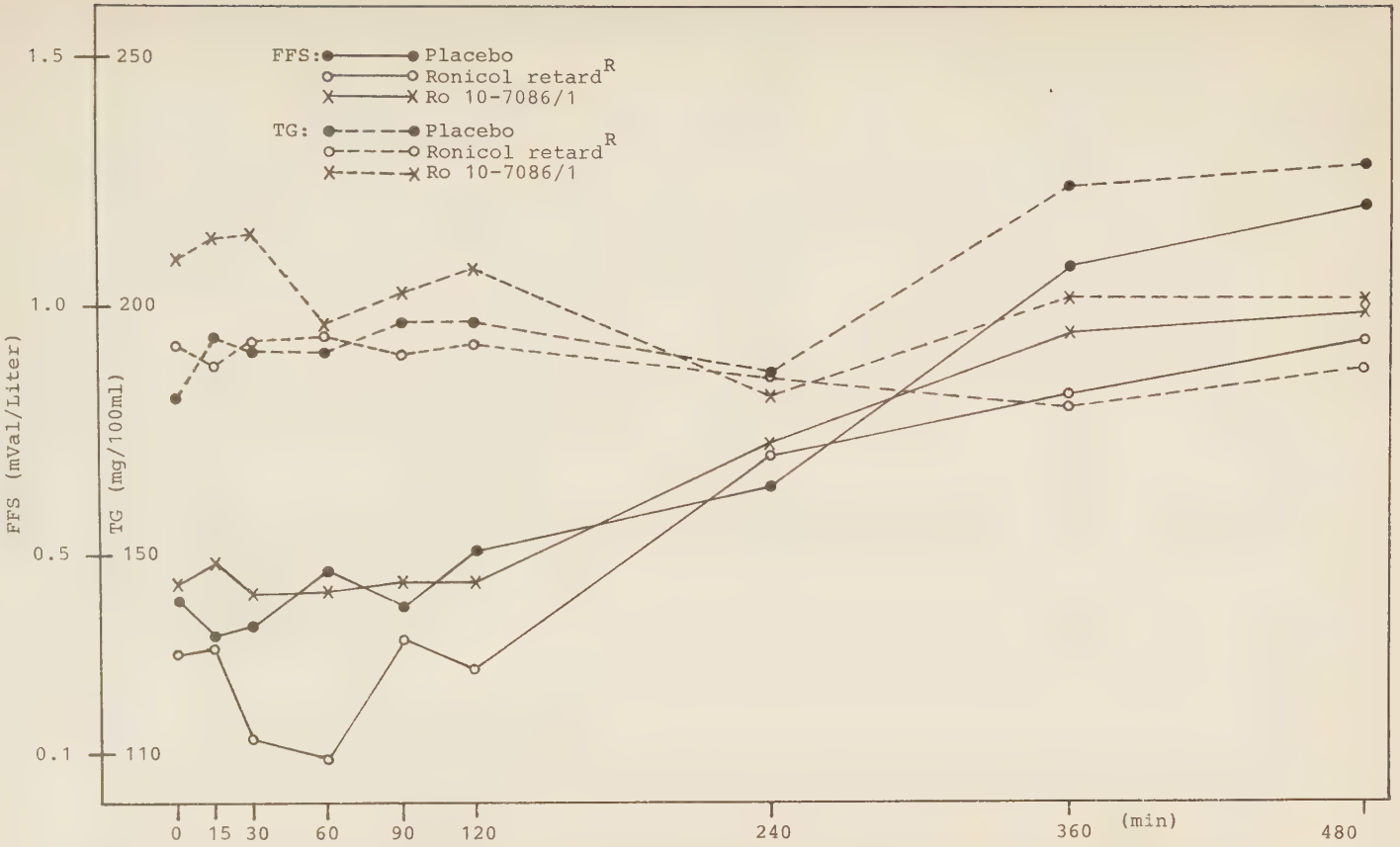

Abb.XIV: Verhalten der FFS und der Triglyceride im Serum der Versuchsperson GS nach Gabe von drei Tabletten Placebo, Ronicol retard^{R} oder Ro 10-7086/1.

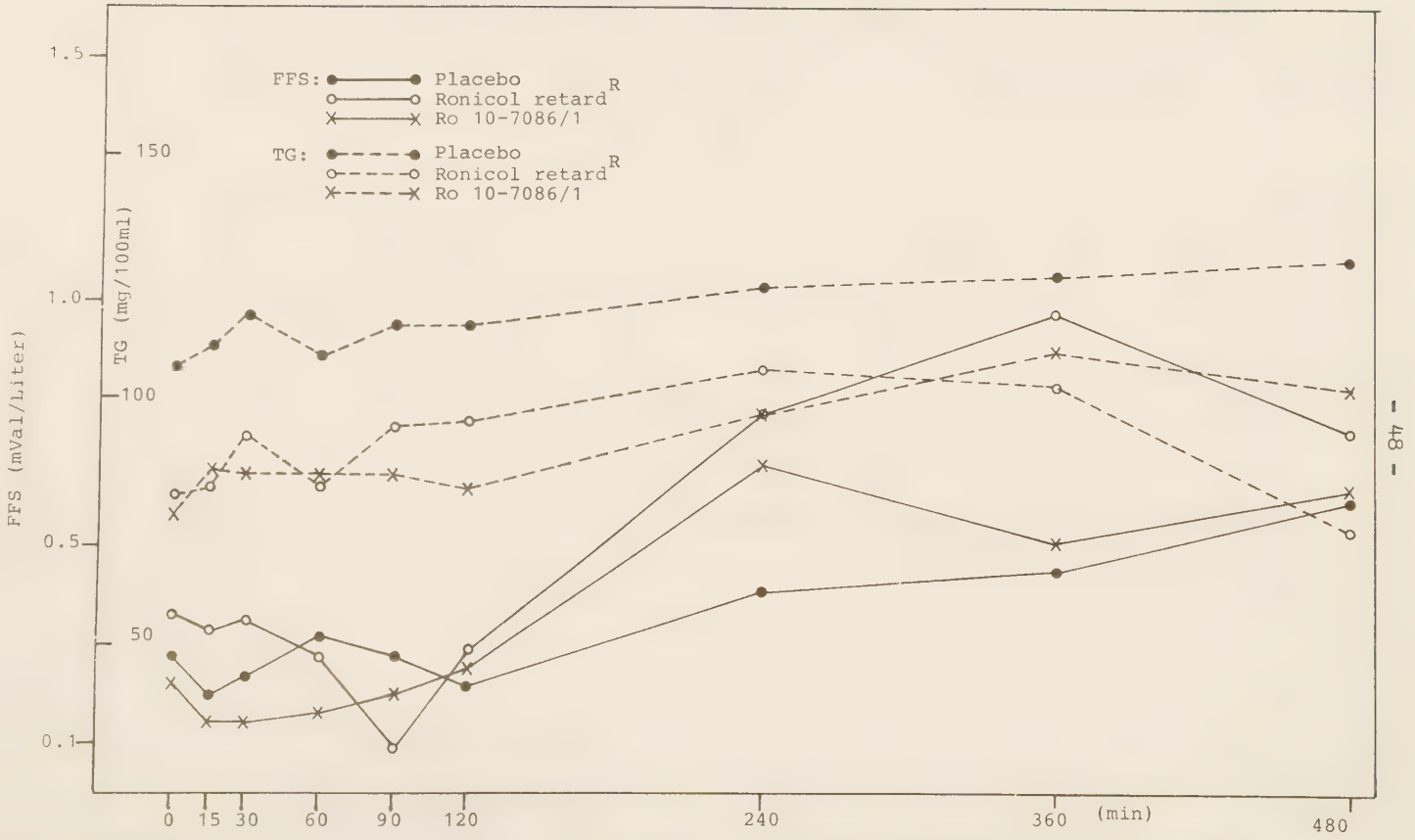

Abb. XV: Verhalten der FFS und der Triglyceride im Serum der Versuchsperson JP nach Gabe von drei Tabletten Placebo, Ronicol retard R oder Ro 10-7086/1.

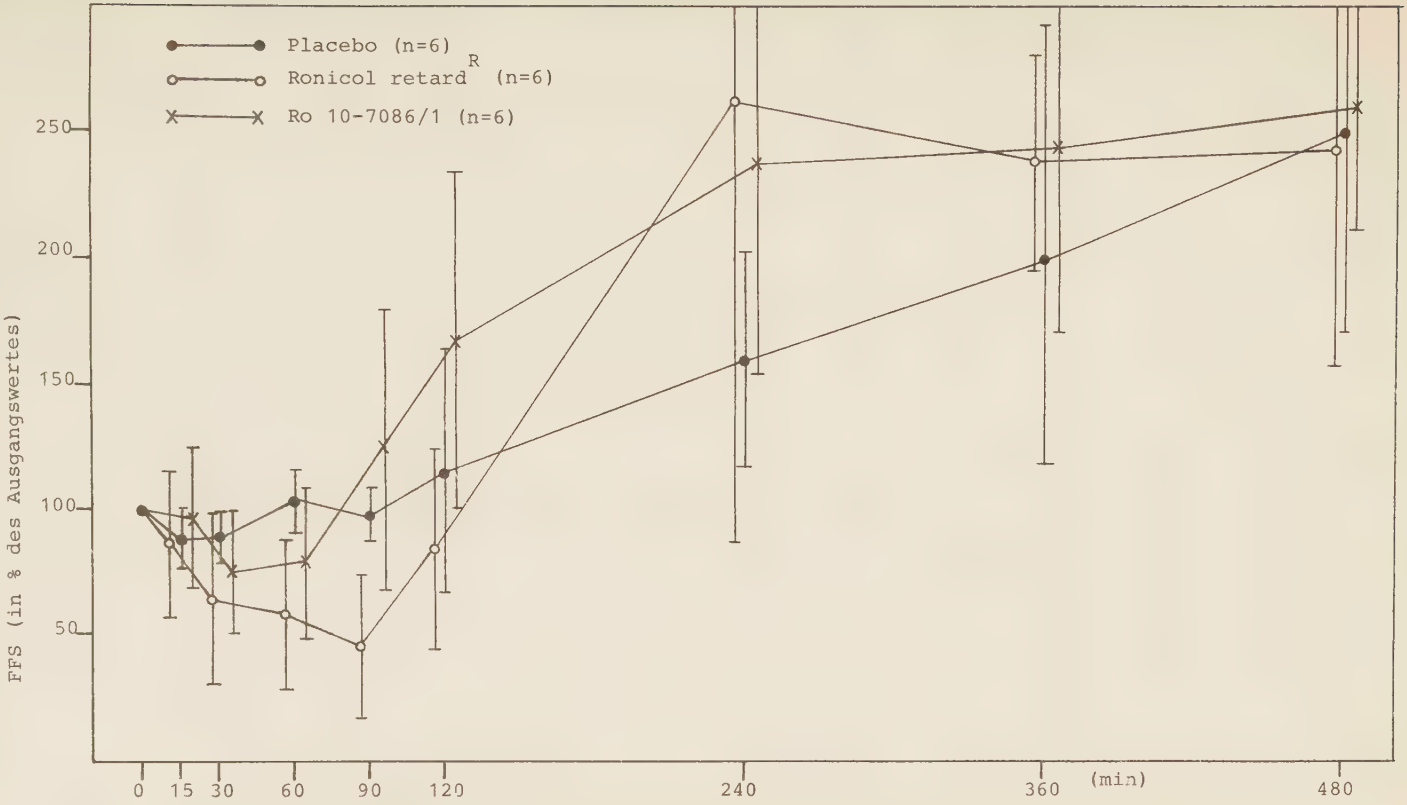

Abb. XVI: Verhalten der FFS im Serum nach Gabe von drei Tabletten Placebo, Ronicol retard^{R} oder Ro 10-7086/1. Angegeben ist der Mittelwert und die Standardabweichung des FFS-Spiegels als prozentuale Änderung im Vergleich zum Ausgangswert.

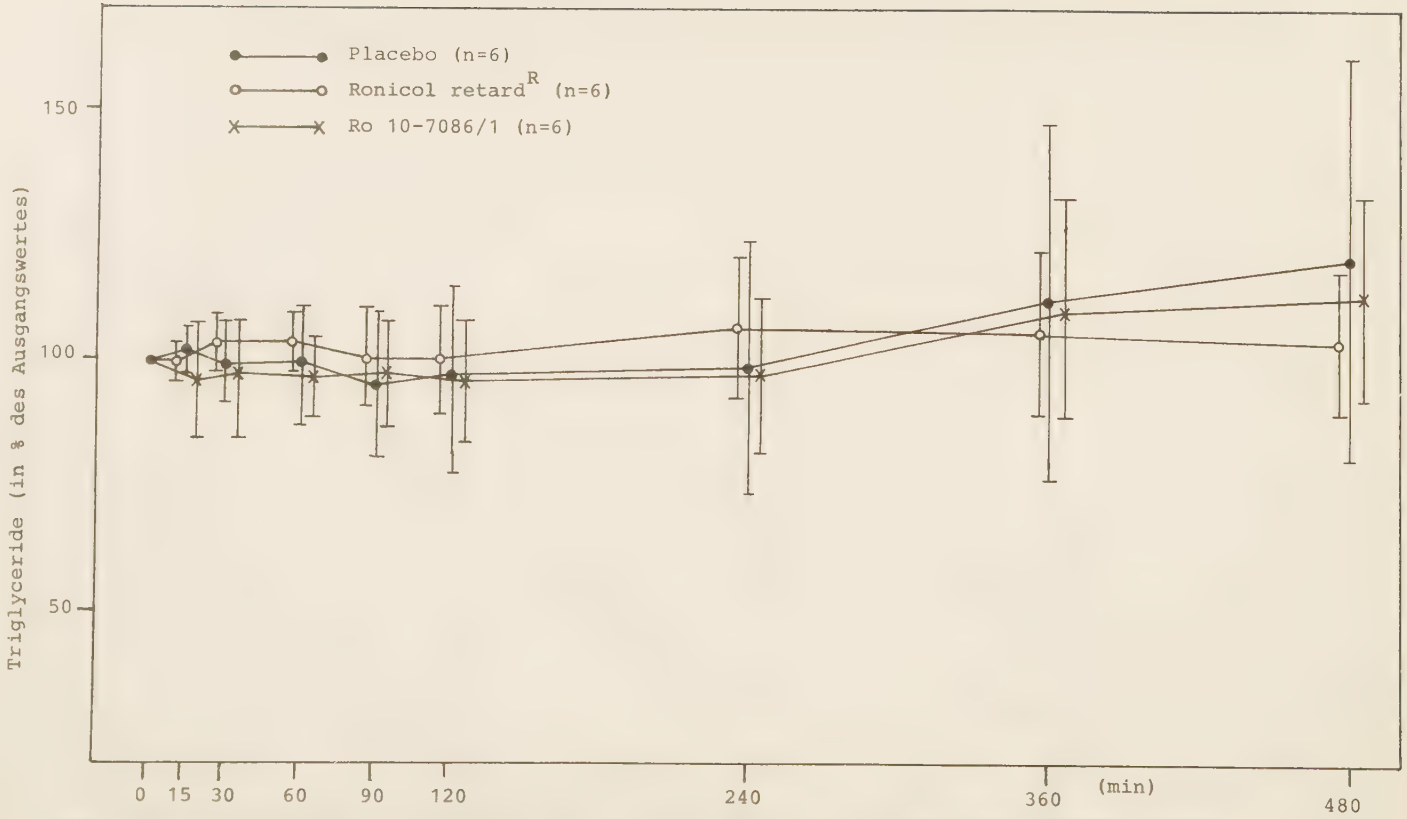

Abb. XVII: Verhalten der Triglyceride im Serum nach Gabe von drei Tabletten Placebo, Ronicol retard^{R} oder Ro 10-7086/1. Angegeben ist der Mittelwert und die Standardabweichung des Triglyceridspiegels als prozentuale Änderung im Vergleich zum Ausgangswert.

LITERATURVERZEICHNIS

1. AHRENS,N.H., INSULL,W., BLOMSTRAND,R., et al.: The influence of dietary fats on serum lipid levels in man. The Lancet 1957/I: 943-953.

2. ALTSCHUL,R., HOFFER,A., STEPHEN,J.D.: Influence of nicotinic acid on serum cholesterol in man. Arch. Biochem.54: 558, 1955.

3. BELL,G.H., EMSLIE-SMITH,D., PATERSON,C.R.: Textbook of Physiology and Biochemistry. Churchill Livingstone, Edinbourgh-London-New York 1976.

4. BERG,K.A., BORESSEN,A.L., DAHLEN,G.: Serum high density lipoproteins and atherosclerotic disease. The Lancet 1976/I: 499.

5. BIERENBAUM,M.L., FLEISCHMANN,A.J., et al.: The 5-year experience of modified fat diets on younger man with coronary heart disease. Circulation 42: 943-952, 1970.

6. BIERMANN,E.L., STEIN,O., STEIN,Y.: Lipoprotein-uptake and metabolism by aortic smooth muscle cells in tissue culture. Circ. Res. 35: 136, 1974.

7. BONDJERS,G., GUSTAFSON,A., KRAL,J., SCHERSTEN,T., SJÖSTRÖM,L.: Cholesterol content in arterial tissue in relation to serum lipoproteins in man. Artery 2: 200, 1976.

8. CARLSON,L.A., BÖTTIGER,L.E.: Ischaemic heart disease in relation to fasting values of plasma triglycerids and cholesterol. The Lancet 1972/I: 865-868.

9. CARLSON.L.A., LEVI,L., ORÖ,L.: Plasma lipids and urinary excretion of catecholamines in man during experimentally induced emotial stress, and their modification by nicotinic acid. J. clin. Invest. 47: 1795-1805, 1968.

10. CARLSON,L.A., ORÖ,L.: Persistance of the inhibitory effect of nicotinic acid on catecholamine-stimulated lipid mobilisation during prolonged treatment with nicotinic acid. J. Atheroscler. Res. 5: 436, 1965.

11. CARLSON,L.A., ORÖ,L.: Acute effect of a sustained release pyridyl carbinol preparation, Ronicol retard^{R}, on plasma free fatty acids. Acta med. scand. 186: 337-347, 1969.

12. CARLSON,L.A., ORÖ,L., ÖSTMAN,J.: Effect of a single dose of nicotinic acid on plasma lipids in patients with hyperlipoproteinemia. Acta med. scand. 183: 457-465, 1968.

13. CARLSON,L.A., ORÖ,L., ÖSTMAN,J.: Effect of nicotinic acid on plasma lipids in patients with hyperlipoproteinemia during the first week of treatment. J. Atheroscler. Res. 8: 667, 1968.

14. DAYTON,S., PEARCE,M.L.: A controlled clinical trial of a diet high in unsatured fat in preventing complications of atherosclerosis. Circulation 40 Suppl.II: 1-63,1969.

15. DIEHL,J.M., KOHR,H.U.: Durchführungsanleitungen für statistische Tests. Beltz, Weinheim-Basel 1977.

16. DITZEL,J., BANG,H.O.: Clofibrate in typ II hyperlipoproteinemia. Acta med. scand. 200: 55-58, 1976.

17. DOLE,V.P.: A relationship between non-esterfied fatty acids in plasma and the metabolism of glucose. J. clin. Invest. 35: 150-154, 1956.

18. DOLE,V.P., JAMES,A.T., WEBB,P.W., et al.: The fatty acids patterns of plasma lipids during alimentary lipemia. J. clin. Invest. 38: 1544-1553, 1959.

19. DOLE,V.P., MEINERTZ,H.: Microdetermination of long-chain fatty acids in plasma and tissues. J. Biol. Chem. 235: 2595-2599, 1960.

20. FORSTER,G., MÜLLER,J., ALSLEBEN,U., BERNHEIM,C.: Zur Klinik und Therapie der Hyperlipidämien. Schweiz. med. Wschr. 94: 833-841, 1964.

21. FREDRICKSON,D.S., LEVY,R.I., LEE,R.S.: Fat transport in lipoproteins - an integrated approach to mechanism and disorders. N. Eng. J. med. 276: 34-44; 94-103; 148-156; 215-225; 273-281, 1967.

22. GORDON,T., et al.: High density lipoproteins as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. Am. J. med. 62: 707-714, 1977.

23. GORDON,T., KANNEL,W.B.: Predisposition to atherosclerosis in the head, heart and legs. J. Am. Med. Ass. 221: 661-666, 1972.

24. GRETEN,H.: Monatskunde für die ärztliche Fortbildung 21: 330, 1971.

25. GRETEN,H., KLOSE,G., SCHETTLER,G.: Die Beeinflussung erhöhter Blutfette. Sonderdruck Deutsch. Ärzteblatt-Ärztl. Mitteilungen 75, Heft 30: 1739-1744, 1978.

26. GRUNDY,S.M.: Effects of polyunsatured fats on lipid metabolism in patients with hypertriglyceridemia. J. clin. Invest. 55: 269-282, 1975.

27. GRUNDY,S.M., AHRENS,E.H.: The effect of unsatured dietary fats on absorption, excretion, synthesis and distribution of cholesterol in man. J. clin. Invest. 49/1: 1135-1152, 1970.

28. HEYDEN-STUCKY,S.: Medikamentöse Therapie bei Hypercholesterinämie. Schweiz. Med. Wschr. 97: 451-457, 1967.

29. KANNEL,W.B., CASTELLI,W.B., GORDON,T., McNAMARA,P.M.: Serum cholesterol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease. The Framingham Study. Ann. Intern. Med. 74: 1-12, 1971.

30. KANNEL,W.B., WIDMER,L.K., DAWBER,T.R.: Gefährdung durch Coronare Herzkrankheit. Schweiz. med. Wschr. 95: 18-24, 1965.

31. KARLSON,P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie. Thieme, Stuttgart 1974.

32. KEYS,A., KIMURA,N., KUSUKAWA,A., et al.: Lessons from serum cholesterol studies in Japan, Hawaii and Los Angeles. Ann. Intern. Med. 48: 83-94, 1958.

33. KLEMENS,N.H., LOWIS OF MENAR,P.: Behandlung primärer Hyperlipoproteinämien der Typen IIa, IIb und IV mit ß-Pyridylcarbinol. Dtsch. med. Wschr. 98: 1197, 1973.

34. KRASNO,L.R., KIDERA,G.J.: Clofibrate in coronary heart disease. Effect on morbidity and mortality. J. Am. med. Ass. 219: 845-851, 1972.

35. LEREN,P.: The Oslo diet-heart study. Circulation 42: 935-942, 1970.

36. LEVY,R.I., MORGANROTH,J., RIFKIND,B.M.: Treatment of hyperlipidemia. N. Engl. J. Med. 290: 1295-1301, 1974.

37. LOWIS OF MENAR,P., KLEMENS,N.H.: Behandlung primärer Hyperlipoproteinämien der Typen IIa, IIb und IV mit Clofibrat (Regelan^{R} N500). Dtsch. med. Wschr. 98: 2328, 1973.

38. MARX,J.L.: Atherosclerosis: The cholesterol connection. Science 194: 711, 1976.

39. MIETTINGEN,U., TURPEINEN,O., KORVONEN,M.J., et al.: Effect of cholesterol-lowering diet on mortality from coronary heart disease and other causes. A twelve-year clinical trial in men and women. The Lancet 1972/II: 835-838.

40. MILLER,N.E., FORDE,O.H., THELLE,D.S., MJÖS,O.D.: The Tromso Heart Study. The Lancet 1977/I: 965.

41. MILLER,G.J., MILLER,N.E.: Plasma-high-density-lipoprotein concentration and development of ischaemic heart disease. The Lancet 1975/I: 16.

42. MJÖS,O.D.: High density lipoproteins in coronary heart disease. Scand. J. clin. Lab. Invest. 37: 191, 1977.

43. NELEMANS,F.A.: Report on a double-blind investigation into the influence of ß-pyridylcarbinol on the cholesterol level of blood. Arzneimittelforsch. 22: 1410-1413, 1972.

44. ONONOGBU,I.C.: High density lipoproteins in coronary heart disease. Experientia 33: 1063, 1977.

45. PARSONS,W.B.: Treatment of hypercholesterinemia with nicotinic acid. Arch. Int. Med. 107: 639-652, 1961.

46. PAVEK,P., PRISTAUTZ,H., KLEIN,W.: Häufigkeit peripherer und coronarer Gefäßerkrankungen bei verschiedenen Formen der Hyperlipidämie. Wien. Z. inn. Med. 54: 399, 1973.

47. RAABFLAUB,J.: Zur Umwandlung von ß-Pyridylcarbinol in Nikotinsäure im tierischen Organismus. Experientia 22: 258-259, 1966.

48. RENN,H.: Nichtparametrische Statistik. Teubner, Stuttgart 1975.

49. SAILER,S., LISCH,H.J.: Hyperlipoproteinämien. scripta medica merck 13, 1978.

50. SCHETTLER,G.: Risikofaktoren der Herz- und Gefäßerkrankungen. Med. Welt 25: 1171-1176, 1974.

51. SCHÖN,H., ZELLER,W., HENNING,N.: Untersuchungen zur Behandlung der endogenen Hyperlipoproteinämie mit ß-Pyridylcarbinol. Klin. Wschr. 41: 1108- 1109, 1963.

52. SPRITZ,N., MISHKEL,M.A.: Effects of dietary fats on plasma lipids and lipoproteins: an hypothesis for the lipid-lowering effect of unsatured fatty acids. J. clin. Invest. 48: 78-86, 1969.

53. STAMLER,J.: Primary prevention of sudden coronary death. Circulation 52, Suppl. III: 258-279, 1975.

54. Statistisches Bundesamt/Wiesbaden: Statistisches Jahrbuch 1978 für die Bundesrepublik Deutschland. W. Kohlhammer, Stuttgart-Mainz.

55. Statistisches Bundesamt/Wiesbaden: Statistisches Jahrbuch 1970 für die Bundesrepublik Deutschland. W. Kohlhammer, Stuttgart-Mainz.

56. STEIN,O., STEIN,Y.: High density lipoproteins reduce the uptake of low density lipoproteins by human endothelial cells in culture. Biochem. Biophys. Acta 431: 363, 1976.

57. STONE,N.J., LEVY,R.I., FREDRICKSON,D.S., VERTER,J.: Coronary artery disease in 116 kindred with familial type II hyperlipoproteinemia. Circulation 49: 476-488, 1974.

58. THOMAS,H.E., KANNEL,W.B., DAWBER,T.R., McNAMARA,P.M.: Cholesterol-phospholipid ratio in the prediction of coronary heart disease. The Framingham Study. N. Engl. J. Med. 274: 701-705, 1966.

59. TROUT,D.L.: Titration of free fatty acids of plasma: a study of current methods and a new modification. J. Lip. Res. 1: 199-202, 1960.

60. WANDREY,H., GESER,C.A., ZÖLLNER,N.: Zum Lipoid- und Kohlehydratstoffwechsel bei Diabetikern mit Hypercholesterinämie unter Langzeitbehandlung mit ß-Pyridylcarbinol. Med. Klinik 65: 668-676, 1970.

61. WHO-Memorandum. Circulation 45: 501-508, 1972.

62. WIDMAR,L.K., HARTMANN,G., DUCHOSAL,F., PLECHL,S.CH.: Risikofaktoren und Gliedmaßenarterienverschluß. Dtsch. Med. Wschr. 94: 1107-1110, 1969.

63. WILKE,H., FRAHM,H.: Behandlung der Hyperlipoproteinämietypen IIa, IIb, IV und V mit einer Clofibrat-Inositolnicotinat-Kombination. Dtsch. Med. Wschr.101: 401-405, 1976.

64. WOLFRAM,G., KELLER,CH., KILIANI,S., ZÖLLNER,N.: Die Behandlung der Hyperlipidämie. Ein Vergleich der Wirksamkeit von Clofibrat und ß-Pyridylcarbinol. Dtsch. Med. Wschr. 101: 76-81, 1976.

65. WOLFRAM,G., ZÖLLNER,N.: Die Therapie von Hyperlipidämien mit ß-Pyridylcarbinol. Wissenschaftl. Veröffentl. der Dtsch. Ges. f. Ernährung, Band 23: Die Lipoproteine des Blutes. Steinkopff, Darmstadt 1973.

66. ZELLER,W., SCHÖN,H., et al.: Untersuchungen über die Behandlung der Hyperlipämischen Atherosklerose und der Leberepithelverfettung mit ß-Pyridylcarbinol. Klin. Wschr. 44: 1022-1028, 1966.

67. ZOLLNER,N., EBERHAGEN,D.: Untersuchung und Bestimmung der Lipoide im Blut. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1965.

68. ZÖLLNER,N., GUDENZI,M.: Behandlung der Hypercholesterinämie mit ß-Pyridylcarbinol. I: Biochemie und klinische Ergebnisse. Med. Klinik 61: 1966-2001, 1966.

69. ZÖLLNER,N., GUDENZI,M.: Behandlung der Hypercholesterinämie mit ß-Pyridylcarbinol. II: Nebenwirkungen und Diskussion. Med. Klinik 61: 2036-2040, 1966.

70. ZÖLLNER,N., SCHMIDT-GARVE,H.J., WOLFRAM,G.: Die Behandlung der Hypercholesterinämie mit ß-Pyridylcarbinol. III: Erfolge einer fünfjährigen Dauerbehandlung. Med. Klinik 66: 474-484, 1971.

71. ZÖLLNER,N., WOLFRAM,G.: Die Behandlung der Xanthome bei Hypercholesterinämie. Der Hautarzt 21: 443-445, 1970.

LEBENSLAUF

1954	31. Oktober geboren in Taufkirchen/Vils
1961 - 1965	Besuch der Volksschule Taufkirchen/Vils
1965 - 1974	Besuch des Gymnasiums Erding
1974	Abitur
1974 - 1975	Studium der Elektrotechnik an der Technischen Universität München
1975 - 1981	Medizinstudium an der Universität München
1981	Abschluß des Medizinstudiums an der Universität München und Approbation